Dr. LAURIAN ROMAN

COAGULAREA ȘI INVESTIGAȚIA FUNCȚIEI HEPATICE

EDITURA MEDICALĂ

Dr. LAURIAN ROMAN

1956-1957
Iaşi

COAGULAREA ŞI INVESTIGAŢIA FUNCŢIEI HEPATICE

Lucrare de dizertaţie prezentată pentru obţinerea titlului de candidat în ştiinţe medicale

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREŞTI
1 9 5 6

INTRODUCERE

În ultimii zece ani s-au realizat importante progrese în domeniul clarificării mecanismului coagulării sîngelui. Numeroasele lucrări făcute în acest domeniu au dus la descoperirea unor noi factori de coagulare, la explicarea mecanismului autocatalitic al coagulării și la izolarea unor noi sindrome hemoragice.

Însă sfera de aplicare a noilor cunoștințe dobîndite în domeniul coagulării a depășit cu mult limitele hematologiei, găsindu-și utilizare și într-o serie de alte ramuri ale medicinei. Printre acestea, explorarea funcțională a ficatului este una dintre cele mai importante. Se știe că problema investigațiilor funcționale hepatice este una dintre problemele cele mai spinoase ale clinicilor de medicină internă. Marea majoritate a metodelor propuse în acest scop sînt, fie nespecifice, fie prea puțin sensibile. De aici marele interes pe care îl prezintă elaborarea unor metode perfecționate de investigare funcțională a ficatului.

Datorită originii hepatice a unora dintre factorii ce participă la procesul coagulării, pentru aprecierea funcției hepatice, determinarea nivelului acestor factori în plasmă a fost încă de multă vreme preconizată și chiar utilizată. Fiziologia clasică recomanda în acest scop dozarea fibrinogenului. Această orientare s-a impus mai ales din 1934, cînd Quick a pus la punct o metodă simplă pentru determinarea timpului de protrombină, și a căpătat o dezvoltare mai mare în urma descoperirilor recente privind noii factori de coagulare. Autorități medicale consacrate în problemele de hepatologie, printre care și acad. Tareev, consideră că pentru investigarea funcției hepatice testele legate de coagulare sînt dintre cele mai valoroase. La Congresul internațional de hepatologie din 1951, Gilbrin și colaboratorii, în raportul lor intitulat „Protrombina și ficatul", subliniază importanța testelor de coagulare pentru explorarea funcțională a ficatului și arată că „timpul de protrombină este doar un aspect incomplet al problemei și în acest

domeniu ar trebui făcută o investigare mai vastă a tuturor factorilor coagulării; o asemenea lucrare de ansamblu lipsește din literatura medicală, și aceasta este regretabil" (Gilbrin, Rev. Intern. Hep. *1951, nr. 3).*

În lucrarea de față ne-am propus tocmai să studiem sistematic o serie de teste de coagulare ce investighează toți factorii de coagulare plasmatici, atît la bolnavi cu diferite afecțiuni hepatice cît și la martori sănătoși, pentru a putea verifica valoarea acestor teste în privința investigării funcționale a ficatului. În ultimii doi ani, în literatura medicală au apărut cîteva comunicări referitoare la utilizarea în afecțiunile hepatice a unora dintre testele de coagulare privind noii factori descoperiți (proaccelerină, proconvertină). În lucrarea de față s-a întreprins un studiu sistematic al comportării tuturor factorilor de coagulare plasmatici, astăzi cunoscuți în toate categoriile de afecțiuni hepatice acute și cronice, precum și în diferite afecțiuni extrahepatice.

Lucrarea începe cu o punere la punct a problemei mecanismului coagulării, în cursul căreia se prezintă o serie de puncte de vedere originale; am socotit potrivit acest lucru, deoarece numai o imagine clară asupra fenomenelor coagulării permite înțelegerea bazelor teoretice ale acestei lucrări; or, în ultimul timp, datorită numeroaselor și rapidelor progrese realizate în problema coagulării, necesitatea unei puneri la punct în acest domeniu s-a făcut simțită. În capitolul al II-lea sînt expuse pe larg premisele teoretice ale lucrării, insistîndu-se în special asupra originii hepatice a unora dintre factorii coagulării. În capitolul al III-lea se analizează importanța pe care o prezintă pentru clinică introducerea în practică a unor noi teste funcționale hepatice specifice, sensibile și ușor de executat, și cu această ocazie se face o scurtă trecere în revistă critică a principalelor teste hepatice utilizate în mod curent. În partea a doua a lucrării sînt expuse lucrările noastre proprii. În capitolul al IV-lea sînt prezentate detaliat tehnicile utilizate, dintre care unele — recent propuse, — după ce le-am modificat, le-am adaptat posibilităților existente în clinicile și institutele noastre; de asemenea se propune un test original. Urmează apoi în capitolul al V-lea, prezentarea materialului clinic și a datelor de laborator proprii, precum și concluziile care se pot degaja din aceste date.



Aș dori să-mi exprim aci adînca mea recunoștință față de acad. N. Gh. Lupu, conducătorul meu științific, care în cursul ciclului de aspirantură m-a sprijinit în permanență, neprecupețindu-și niciodată prețiosul său timp atunci cînd a fost vorba

să mă îndrume cu sfatul și cu fapta. De asemenea, vreau să aduc sincerele mele mulțumiri tov. dr. Mihaela Stoichiță, în laboratorul căreia am executat lucrarea, întregului colectiv al Clinicii I medicale din București pentru colegialitatea și solicitudinea pe care mi-au arătat-o, precum și tovarășilor prof. M. Voiculescu, conf. dr. H. Elias, dr. M. Neuman și dr. T. Schwartz pentru amabilitatea cu care mi-au permis studiul unor categorii de bolnavi internați în Clinica de boli contagioase Colentina și tovarășului dr. I. Bittner de la Institutul Cantacuzino pentru prețiosul ajutor pe care mi l-a dat în cursul prelucrării unor reactivi.

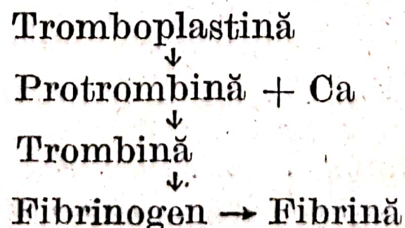
CAPITOLUL I

DATE ACTUALE ASUPRA MECANISMULUI COAGULĂRII

SCHEMA CLASICĂ A COAGULĂRII

S-au împlinit 50 de ani de cînd Morawitz a propus pentru prima dată o schemă asupra mecanismului coagulării. Deși de atunci studiile asupra coagulării au luat un avînt foarte mare, descoperindu-se o serie întreagă de noi factori și mecanisme care intervin în coagulare, în linii mari schema clasică a lui Morawitz, care se bazează pe cei patru factori esențiali ai coagulării, a rămas valabilă.

Conform acestei scheme, coagularea este consecința unui șir de fenomene enzimatice care duc la transformarea ireversibilă a fibrinogenului (factorul I) în fibrină, care este insolubilă în plasmă. Fibrina formează o rețea de filamente, în ochiurile cărora rămîn strînse elementele figurate ale sîngelui. Această transformare a fibrinogenului în fibrină se produce sub acțiunea catalitică a unei enzime de natură proteică, trombina, care, în mod normal, se găsește în sînge sub o formă inactivă numită protrombină (factorul II). Tot printr-un mecanism enzimatic protrombina se transformă în trombină în prezența ionilor de calciu (factorul IV), datorită acțiunii unui alt factor numit tromboplastina. Tromboplastina ar fi pusă în libertate prin dezintegrarea trombocitelor.



De atunci, asupra celor patru factori principali ai coagulării s-au strîns o serie întreagă de date.

Fibrinogenul se găsește în sînge în proporție de cca. 4‰. El este o macroglobulină cu greutate moleculară de aproximativ 500 000, de formă alungită, cu mobilitate electroforetică situată între globulinele β și γ, solubilă în apă. Este sintetizată în ficat și în sistemul reticulo-histiocitar. Are o tendință naturală de polimerizare și transformare în fibrină, dar această tendință spontană este foarte lentă. Fibrina este o proteină fibrilară, insolubilă în apă, care se organizează în rețea.

Trombina este o enzimă proteolitică solubilă în apă și termolabilă, care accelerează reacția spontană fibrinogen-fibrină. Trombina a putut fi izolată în stare pură. Ea ia naștere din protrombină, care este o glicoproteină din grupul α-globulinelor; se găsește în plasmă în proporție de 0,20 g‰ (39) și este și ea termolabilă. O serie de lucrări experimentale și clinice au demonstrat originea hepatică a protrombinei, fapt care a permis utilizarea protrombinei ca test de insuficiență hepatică. Astfel, în intoxicația experimentală a cîinilor cu fosfor sau cloroform, care determină necroza țesutului hepatic, s-a observat scăderea considerabilă a protrombinei; protrombinemia revine la normal abia după vindecarea parenchimului lezat. Originea hepatică a protrombinei a fost dovedită și prin hepatectomie experimentală (92). Unii autori (Jurgens, Witte) au susținut că protrombina ar fi sintetizată și de sistemul reticulo-histiocitar, în special în măduva osoasă (77); astăzi, marea majoritate a autorilor admit că protrombina are o origine exclusiv hepatică (63). Protrombina este sintetizată la nivelul celulei hepatice sub acțiunea catalitică a vitaminei K_1 care ar lucra ca o coenzimă a unei apoenzime hepatice. Dicumarolul împiedică această acțiune a vitaminei K, substituindu-i-se, datorită asemănării compoziției chimice (ar acționa ca o antivitamină K). Vitamina K este o vitamină liposolubilă, fie de origine alimentară (vitamina K_1), fie sintetizată de flora microbiană intestinală (vitamina K_2); în plus s-au sintetizat o serie de corpuri cu acțiune asemănătoare vitaminei K, care toate au o compoziție chimică apropiată. Protrombina este distrusă la nivelul parenchimului pulmonar. Echilibrul dintre geneza și distrucția protrombinei se menține datorită acțiunii reglatoare a unui centru nervos (63).

Tromboplastina sanguină s-a dovedit că este formată dintr-o serie de factori plasmatici și trombocitari asupra cărora se va insista mai jos. Sub influența catalitică a tromboplastinei și în prezența ionilor de calciu, protrombina este transformată

în trombină. Deci, molecula de trombină nu conține nici tromboplastină, nici calciu, ci se formează din molecula de protrombină care participă stoichiometric în această reacție, calciul și tromboplastina intervenind doar în calitate de catalizatori. Quick a susținut că trombina ar rezulta din unirea stoichiometrică a protrombinei, calciului și tromboplastinei (119), dar Chargraf, lucrînd cu o tromboplastină marcată cu fosfor radioactiv a dovedit că în molecula trombinei formată sub influența acestei tromboplastine marcate nu se regăsesc atomii marcați și că deci tromboplastina nu intră în compoziția moleculei de trombină (85). Se pare deci că teoria clasică a acțiunii catalitice a tromboplastinei a rămas valabilă. În afara tromboplastinei sanguine există și o tromboplastină tisulară, care poate fi pusă în libertate de oricare țesut lezat. Vom reveni mai jos asupra rolului jucat de această tromboplastină.

PROGRESE REALIZATE ÎN DOMENIUL COAGULĂRII

După cum am mai spus, în linii mari schema clasică a rămas valabilă și astăzi, dar ea a fost mult completată și lărgită, datorită numeroaselor descoperiri ce s-au acumulat în acest domeniu, în special în ultimii ani.

Progresele realizate pot fi clasate în următoarele grupe de probleme :

descoperirea factorilor acceleratori ai conversiunii protrombinei ;

descompunerea tromboplastinei în mai mulți factori componenți ;

punerea în evidență a unei serii de factori trombocitari ;

izolarea mai multor factori inhibitori ai coagulării ;

mecanismul catalitic al coagulării.

Factorii acceleratori. În 1934, Quick pune la punct metoda de determinare a protrombinei din plasmă. Această tehnică provoacă o adevărată revoluție în domeniul lucrărilor privind coagularea ; descoperirile noi se țin lanț și duc la izolarea unei serii de noi factori care intervin în acest proces. Astfel, în 1945, Quick observă că timpul de protrombină [1] (t. protr.) al plasmei conservate se prelungește în mod sensibil ; totuși, cantitatea de protrombină conținută în acea plasmă, determinată prin adsorbție și apoi eluție, este normală și nemodificată față de valorile din plasma proaspătă. Dacă acestei plasme învechite cu

---

[1] În decursul textului, timpul de protrombină va fi notat cu t. protr.

t. protr. prelungit i se adaugă o cantitate minimă de plasmă proaspătă, t. protr. revine la normal; pe de altă parte s-a observat că amestecarea acestei plasme învechite (cu t. protr. prelungit) cu plasma unui pacient tratat cu dicumarol și deci, care prezintă o hipoprotrombinemie marcată, ducea la normalizarea t. protr. al ambelor plasme. Din aceste experiențe Quick ajunge la concluzia că există două substanțe cu activitate protrombinică, *A* și *B*, factorul *A* fiind labil și dispărînd rapid din plasma conservată, spre deosebire de factorul *B*, care este stabil.

În 1947, Owren a descris două cazuri de sindrome hemoragice cu t. protr. prelungit, dar la care de asemenea s-a constatat existența unei cantități normale de protrombină; adăugarea la plasma acestor bolnavi a unei plasme proaspete lipsită de protrombină (adsorbită pe sulfat de bariu) ducea la normalizarea t. protr. Owren ajunge astfel la concluzia că, în afara celor patru factori ai coagulării cunoscuți anterior, există și un alt factor, factorul V, care are un rol de accelerare a transformării protrombinei în trombină. Acest factor se găsește doar în plasma proaspătă, el fiind foarte labil și este identic cu factorul *A* al lui Quick. Ulterior s-a propus pentru factorul V denumirea de proaccelerină pentru precursorul inactiv, și accelerină (factorul VI), pentru forma activă.

În aceeași epocă, Ware și Seegers izolează și ei un factor care accelerează activarea protrombinei în trombină și îl denumesc serum-accelerator-globulin. Acest factor se găsește sub o formă inactivă în plasmă (plasma accelerator-globulin). Ei arată că acest factor ar fi activat sub influența trombinei. Ulterior s-a demonstrat că factorul descris de acești autori în plasmă este identic cu proaccelerina, iar serum-accelerator-globulin este identic cu accelerina.

Autorii sovietici au studiat și ei accelerina sub denumirea de protrombinază și au fost printre primii care au descris sindrome hemoragice prin lipsa acestui factor (2) (3).

În leziunile hepatice provocate experimental la animale s-a observat scăderea proaccelerinei din plasmă; același lucru s-a observat și la indivizii cu afecțiuni hepatice. Sînt citate cîteva cazuri de diateze hemoragice familiale prin deficit de proaccelerină, denumite și parahemofilii (8). Acest factor se consumă în timpul coagulării, deoarece s-a constatat că după coagulare, în ser nu se mai găsește proaccelerină.

În anii imediat următori s-a izolat un nou factor tot cu acțiune de accelerare a transformării protrombinei în trombină. În 1949, Alexander și colaboratorii izolează în ser un factor

proteic cu acțiune asupra conversiunii protrombinei în trombină, dar care are cu totul alte proprietăți fizice, chimice și biologice decît proaccelerina. Ei denumesc acest factor S.P.C.A. (serum-protrombin-conversion-accelerator). Acest factor se adsoarbe pe sulfat de bariu, ca și protrombina (8). F. Mann și colaboratorii (91) au observat că adăugarea unei cantități mici de ser învechit diluat la un preparat pur de tromboplastină face să crească mult activitatea acestei tromboplastine în ceea ce privește transformarea protrombinei în trombină și denumesc acest factor co-tromboplastină. În fine, Owren și colaboratorii au reușit și ei să separe protrombina de acest nou factor, denumit factorul VII, prin adsorbție fracționată pe filtre de azbest 20%. Dacă unui preparat purificat de tromboplastină i se adaugă protrombină, calciu și proaccelerină, formarea trombinei este foarte înceată; dacă însă se adaugă o mică cantitate de factor VII, formarea trombinei se accelerează mult. Ulterior, pentru factorul VII s-a propus denumirea de proconvertină, pentru forma inactivă, și convertină, pentru forma activă (106). Transformarea proconvertinei în convertină se produce sub influența tromboplastinei (107, 124). Proconvertina este sintetizată și ea în ficat, scăzînd în leziunile hepatice experimentale și clinice; ca și protrombina, sinteza proconvertinei se face sub influența vitaminei K. Dicumarolul produce o scădere mai intensă și mai rapidă a proconvertinei decît a protrombinei (106).

Sinonimii

1. proaccelerină — accelerină
2. factor V — factor VI
3. factorul labil
4. protrombina *A*
5. plasma și serum-accelerator-globulin

1. proconvertină — convertină
2. factorul VII
3. S.P.C.A.
4. factor cotromboplastinic

Deci, factorii acceleratori ai transformării protrombinei în trombină au următoarele proprietăți:

Proaccelerina

1. este indispensabilă pentru transformarea protrombinei în trombină;
2. este labilă, dispare rapid din plasmă;
3. nu se regăsește în ser după coagulare;
4. nu este adsorbită de fosfatul tricalcic sau de sulfatul de bariu;
5. nu este reținută de filtrele de azbest;

6. forma sa inactivă se transformă în formă activă sub influența trombinei ;

7. este scăzută în afecțiunile hepatice și în leziunile experimentale hepatice, sinteza sa făcîndu-se, cel puțin parțial, în ficat ;

8. sinteza sa nu este legată de acțiunea vitaminei K.

Proconvertina

1. acțiunea sa potențează foarte mult activitatea tromboplastinei de transformare a protrombinei în trombină ;

2. este relativ stabilă, se regăsește în ser după coagulare și persistă acolo mult timp ;

3. este adsorbită, ca și protrombina, pe sulfat de bariu și fosfat tricalcic ;

4. este oprită de filtrele de azbest 20% și astfel se poate separa de protrombină, cu care are foarte multe proprietăți comune ;

5. sinteza sa se face la nivelul ficatului sub acțiunea vitaminei K.

Se știe că principiul determinării diferiților factori de coagulare din plasmă se bazează pe adăugarea în exces a tuturor celorlalți factori, cu excepția factorului care se cercetează. Acest principiu care stă și la baza t. protr. al lui Quick, stă și la baza tehnicilor care permit dozarea proaccelerinei și a proconvertinei.

Factorii tromboplastinici. Progresul în domeniul cunoașterii factorilor tromboplastinici a fost frînat mult timp de imposibilitatea de a se pune la punct o tehnică de dozare a tromboplastinei. Însă din momentul în care o astfel de tehnică a fost elaborată s-a putut observa că tromboplastina sanguină nu este o entitate unică pusă în libertate de trombocite, cum se admitea clasic, ci este formată din mai mulți factori plasmatici și trombocitari. Aceste date au putut fi cîștigate cu ajutorul testului consumării protrombinei și a testului generării tromboplastinei pus la punct de Biggs și colaboratorii. Testul consumării protrombinei este o metodă indirectă de studiu a tromboplastinei (133) și se bazează pe faptul că, la indivizii care prezintă deficiențe ale activității tromboplastinice, cantitatea de protrombină consumată în timpul coagulării este mai mică decît în mod normal și, deci, cantitatea de protrombină rămasă în ser este mai mare ; de aceea, la indivizii cu deficiența activității tromboplastinice, timpul de coagulare făcut cu serul respectiv, după adăugarea de tromboplastină și de fibrinogen, este mai scurt

decît la normal. Acest test atît de simplu a permis realizarea unor mari progrese în cunoaşterea factorilor tromboplastinici.

La o serie de bolnavi cu trombopenii marcate, deşi t. protr. era normal, deci cantitatea de protrombină era normală, consumarea protrombinei s-a dovedit deficitară; adăugarea unor extracte trombocitare la sîngele acestor bolnavi a dus la normalizarea consumării protrombinei. Acest fapt demonstrează clar că trombocitele pun în libertate un factor tromboplastinic care participă în mod normal la procesul coagulării şi că atunci cînd există o trombopenie marcată, carenţa în factorul tromboplastinic trombocitar duce la o utilizare defectuoasă a protrombinei (deşi în aceste cazuri timpul de coagulare poate rămîne normal, deoarece el se prelungeşte numai dacă consumarea protrombinei se face sub o proporţie de 20% din valoarea ei). Ulterior însă, s-a dovedit că factorul tromboplastinic trombocitar singur nu este activ şi că pentru a da naştere tromboplastinei active trebuie să se unească cu un alt factor plasmatic.

La această concluzie au dus următoarele observaţii:

a) Quick a arătat că injectarea intravenoasă la iepure a extractului de trombocite dezintegrate nu provoacă coagularea intravasculară; or, dacă tromboplastina trombocitară ar fi singură activă, injectarea ei ar trebui să producă coagularea intravasculară în vena respectivă (120);

b) la hemofilici s-a demonstrat o consumare foarte deficitară a protrombinei, deşi t. protr. este normal. Faptul că la hemofilici t. protr. (tehnică în cursul căreia se adaugă tromboplastină tisulară activă preparată din creier de iepure) este normal, arată că adaosul de tromboplastină activă corectează defectul de coagulare şi că deci în hemofilie prelungirea coagulării se datoreşte unui deficit în activitatea tromboplastinică. Adaosul la sîngele de hemofilic al unui extract trombocitar nu ameliorează de loc consumarea protrombinei, lucru care se realizează prin adaosul unei mici cantităţi de plasmă normală (15);

c) lipsa de eficacitate a factorului trombocitar în hemofilie a fost demonstrat astfel: adăugarea la sîngele unui hemofilic a saponinei, care lizează trombocitele, nu corectează timpul de coalare şi consumarea protrombinei; deci, în hemofilie nu ar fi vorba de o stabilitate anormală a trombocitelor cu deficit de punere în libertate a tromboplastinei trombocitare, cum se credea anterior;

d) recoltarea sîngelui pe material siliconat împiedică aglutinarea şi disocierea trombocitelor. Dacă acest sînge se centrifughează în eprubete siliconate, se obţine o plasmă complet lipsită de trombocite şi deci şi de factorul tromboplastinic trom-

bocitar. Această plasmă trecută în eprubete de sticlă obișnuită coagulează, deși mult mai lent decît în mod normal; menținută mai departe în eprubete siliconate, nu coagulează. Aceasta arată că există și un factor tromboplastinic plasmatic cu acțiune incompletă, lentă, care se găsește în plasmă sub o formă inactivă, dar care, în contact cu pereții sticlei, se activează și determină o coagulare lentă;

e) dacă se adaugă plasmă de hemofilic peste sîngele provenit de la bolnavi cu trombopenii care aveau o consumare deficitară a protrombinei, se observă cum consumarea protrombinei se corectează. De asemenea, adăugîndu-se unui sînge de hemofilic puțină plasmă provenită de la un trombopenic, consumarea protrombinei se normalizează și aici. Acest lucru demonstrează în mod sugestiv că tulburarea consumării protrombinei poate fi datorită, în unele cazuri unui deficit în factor tromboplastinic trombocitar, în altele, unui deficit în factori tromboplastinici plasmatici (85).

Lucrări ulterioare au arătat că în plasmă există mai mulți factori tromboplastinici. În urma intrării în practica largă a testului consumării protrombinei, diagnosticul hemofiliei se baza pe faptul că acești bolnavi prezentau o consumare a protrombinei deficitară corectată prompt prin adăugarea unei mici cantități de plasmă normală, precum și de proba contrarie: consumarea deficitară a protrombinei unui hemofilic nu se corecta prin adăugarea de plasmă de hemofilic (43). În 1947 Pavlovski comunică însă că a găsit un bolnav cu simptome clasice de hemofilie și cu o consumare deficitară a protrombinei, dar la care în mod paradoxal, adaosul de plasmă de hemofilic verificat corectează consumarea protrombinei. Apoi, în 1950 Koller studiază o familie de hemofilici și constată că la acești bolnavi adaosul de plasmă de la alți hemofilici corectează consumarea protrombinei, și invers (80). În fine, Biggs, Mac Farlane, Beaumont (18), comunică cazuri similare.

Aceste observații au arătat că în plasmă există doi factori tromboplastinici, primul denumit factorul *A* (sau globulină antihemofilică), care este deficitar la majoritatea hemofilicilor, iar celălalt denumit factorul *B* (sau Christmas factor, după numele unuia dintre primii bolnavi studiați cu această afecțiune). Acest ultim factor ar lipsi în unele cazuri mai rare de hemofilie denumită hemofilia *B*, care, clinic, nu se deosebește prin nimic de hemofilia clasică. Între cei doi factori *A* și *B* (denumiți și factorul VIII și respectiv IX) există o serie de deosebiri: factorul *A* este o γ-globulină care se consumă în cursul coagulării și nu se regăsește în ser, spre deosebire de factorul *B*, care este o

globulină ce se găsește în ser după coagulare. Factorul B se adsoarbe pe sulfat de bariu, pe cînd factorul A nu se adsoarbe.

În ultimii ani s-a descris și un alt factor tromboplastinic plasmatic, factorul C sau factorul X. S-au descris cazuri de hemofilii a căror consumare de protrombină este corectată, atît de plasma de hemofilic A, cît și de hemofilic B, și a căror plasmă la rîndul ei corectează coagularea în hemofilia A și B. Factorul X se pare că este sintetizat de ficat sub acțiunea vitaminei K și se găsește în fracțiunea IV Cohn (80). Datele despre acest factor atît de recent izolat (1953) sînt încă disparate și puține la număr; se știe că factorul X persistă timp îndelungat în ser după coagulare (52).

În rezumat, factorii tromboplastinici plasmatici astăzi cunoscuți ar fi următorii:

Factorul A	Factorul B	Factorul C
Factorul VIII	Factorul IX	Factorul X
Globulina antihemofilică	Factorul Christmas	P.T.A. (plasma tromboplastin antecedent)
	P.T.C. (plasma tromboplastin component)	

	Rămîne în ser după coagulare	Adsorbit pe sulfat de bariu	Influențat de vitamina K și dicumarol
A	−	−	−
B	+	+	−
C	+	−	+

Pe baza proprietăților indicate în schema de mai sus, factorii plasmatici tromboplastinici pot fi deosebiți destul de ușor. Pe aceeași bază s-a imaginat o metodă simplă de diferențiere a hemofiliei A, B și C: la două prize din sîngele bolnavului respectiv se adaugă, înainte de coagularea sa, în una, plasmă adsorbită pe sulfat de bariu (deci care conține factorii A și C și nu conține factorul B), iar în alta, ser învechit (care conține factorii B și C, dar nu conține factorul A); în raport cu sistemul în care se corectează timpul de coagulare al sîngelui bolnavului cercetat, se stabilește despre ce tip de hemofilie este vorba.

Dacă este vorba de o hemofilie C, timpul de coagulare se corectează în ambele cazuri, deoarece factorul C este conținut în ambele surse. Dacă timpul de coagulare se corectează doar în sistemul în care s-a adăugat plasmă adsorbită, este vorba de o hemofilie A; dacă, invers, timpul de coagulare se corectează numai în sistemul în care s-a adăugat ser învechit, este vorba de o hemofilie B.

Factorii plasmatici tromboplastinici se găsesc în plasmă sub o formă inactivă; *in vitro*, ei sînt activaţi de contactul cu suprafaţa de sticlă, iar *in vivo* sînt activaţi de trombină; sub forma activă şi împreună cu factorul trombocitar dau naştere tromboplastinei sanguine active. Deficitul în factor trombocitar condiţionează tulburări ale consumării protrombinei şi chiar ale coagulării în cazurile de trombopenii severe sau în unele trombopatii. Deficitul în unul din factorii plasmatici determină hemofilia de tip *A*, *B* sau *C*.

Unele lucrări recente tind să demonstreze însă că, dacă în hemofilie activitatea tromboplastinelor *A*, *B* sau *C* este într-adevăr deficitară, acest lucru nu se datoreşte unei scăderi a valorii absolute a acestor factori în plasma bolnavului, ci inactivării factorului plasmatic respectiv printr-o antitromboplastină lipidică (39). Seegers a făcut următoarea experienţă: adăugarea de extract trombocitar şi de clorură de calciu la plasma unui hemofilic determină o coagulare lentă; dacă însă plasma hemofilicului se agită în prealabil cu eter timp de 90 de minute şi apoi se face reacţia, coagularea devine normală; aceasta înseamnă că tromboplastina plasmatică nu a fost în lipsă, ci doar inactivată de un anticoagulant lipidic care, în experienţa de mai sus a fost antrenat de eter (130). La concluzii identice a ajuns la noi în ţară şi Tudoranu (149).

În afară de tromboplastina de origine sanguină există şi o *tromboplastină tisulară*. Într-adevăr, orice ţesut dezintegrat dă naştere la material tromboplastinic. Tromboplastina tisulară este o tromboplastină completă, activă, cu o acţiune mai rapidă decît tromboplastina sanguină (85). *In vivo*, coagularea este declanşată tocmai de această tromboplastină tisulară pusă în libertate prin leziunea care a dat naştere hemoragiei externe sau interne.

Testul consumării protrombinei este un test foarte util pentru studiul tromboplastinei, dar, după cum am văzut, este un test indirect, care deduce deficienţa tromboplastinei din tulburarea transformării protrombinei în trombină. În prezent s-au pus la punct şi tehnici care explorează direct factorii tromboplastinici. Astfel, Soulier (135) a imaginat următoarea metodă: pentru determinarea factorului *A* utilizează un reactiv format din plasmă de hemofilic *A* (care deci nu conţine factor *A*, cel puţin sub forma activă), extract trombocitar şi clorură de calciu. Se bazează deci tot pe principiul punerii în exces a tuturor factorilor.

T e h n i c a: într-o eprubetă de hemoliză ţinută la 37° se introduc:

0,1 ml plasmă de hemofilic *A* (conţine fibrinogen, protrombină, proaccelerină, proconvertină, factorul *B*, factorul *C*)
0,1 ml extract trombocitar
0,1 ml clorură de calciu
0,1 ml plasmă de cercetat, diluată 1/20.

În acest mod, timpul de coagulare a sistemului este în funcţie de conţinutul în factor *A*, din plasma studiată; în mod normal, timpul de coagulare este de aproximativ 4 minute; la hemofilici *A* s-au găsit valori mult mai mari. Pentru determinarea factorului *B* se utilizează o tehnică identică, numai că, în loc de plasmă de hemofilic *A*, se utilizează o plasmă de hemofilic *B*.

Un test care a permis studii de fineţe în domeniul factorilor tromboplastinici este *testul generării tromboplastinei* imaginat de Biggs şi colaboratorii (53). Acest test se bazează pe următoarele: se ştie că în cursul coagulării, în sînge apare o tromboplastină foarte activă, la formarea căreia pot interveni patru grupe de factori:

— factori din plasmă ce se consumă în cursul coagulării (factorul V şi factorul VIII);
— factorul tromboplastinic trombocitar;
— factorii ce rămîn în ser după coagulare (factorii VII, IX şi X);
— calciul.

Despre factorii V şi VII s-a dovedit că nu participă la procesul de formare a tromboplastinei, deoarece variaţii foarte mari ale acestor factori (de la 100% la 5%) nu modifică aproape de loc formarea tromboplastinei. S-a văzut însă că, pentru formarea tromboplastinei, calciul este necesar. Dacă unul dintre factorii VIII, IX, X sau factorul trombocitar lipseşte, formarea tromboplastinei este incompletă şi întîrziată.

Tehnica: într-o eprubetă de hemoliză ţinută la 37° se introduc:

— 0,3 ml plasmă recoltată pe silicon şi adsorbită pe sulfat de bariu (conţine factorul VIII);
— 0,3 ml ser diluat 1/10 (conţine factorii IX şi X);
— 0,3 ml suspensie de trombocite (50 000 la 1 mm^3);
— 0,3 ml clorură de calciu.

Acest amestec se ţine la 37° şi la diferite intervale se ia din el 0,1 ml şi se adaugă peste 0,1 ml plasmă decalcificată, notîndu-se timpul de coagulare (coagularea se va produce datorită aportului de tromboplastină activă şi de calciu). Timpul de coagulare obţinut măsoară deci activitatea tromboplastinei din amestec. Dacă în locul plasmei adsorbite, al serului sau al

suspensiei de trombocite preparată din sînge normal se utilizează succesiv ser, plasmă sau extract de trombocite preparate din sîngele unui bolnav cu diateză hemoragică, se poate determina care dintre acești trei factori este deficitar. Adăugarea a 0,1 ml din sistemul care conține factorul deficitar unei plasme oxalatate produce coagularea mult mai tîrziu.

De Vries și Shapiro (151) au imaginat și ei o altă metodă pentru evaluarea activității tromboplastinice a plasmei.

Dar modificarea tromboplastinei nu se observă numai în sensul deficitului, dînd naștere la sindrome hemoragipare (hemofilii, trombopenii). Tromboplastina poate crește peste valorile normale, determinînd unele sindrome de hipercoagulare. Astfel, antibioticele și cortizonul ar avea, după unii autori (148), o acțiune hipercoagulantă prin activarea tromboplastinei.

Factorii trombocitari. Trombocitele joacă un rol important, atît în procesul general de hemostază, cît și în mecanismul coagulării. Trombocitele intervin în toate fazele coagulării, grație numeroșilor factori puși în libertate prin liza lor. Pînă în prezent au fost izolați și studiați șapte factori trombocitari, dar este probabil că lista acestora nu este terminată și nu este exclus ca în viitor să se mai izoleze din trombocite și alți factori.

Ware și Seegers au izolat din trombocite doi factori solubili în apă (12). Primul este o proteină termolabilă, cu rol de accelerator al transformării protrombinei în trombină; el a fost denumit accelerator trombocitar 1. Celălalt, acceleratorul trombocitar 2, este o proteină termostabilă cu acțiune de accelerare asupra transformării fibrinogenului în fibrină sub acțiunea trombinei (85).

Ulterior, Deutsch (47) a mai descris alți doi factori insolubili în apă, și anume factorul trombocitar 3 cu activitate tromboplastinică și factorul 4 cu activitate antiheparinică. Factorul tromboplastinic are o compoziție fosfolipidică și este termostabil. Rolul important pe care acest factor îl joacă în cursul coagulării în procesul de formare a tromboplastinei active a fost demonstrat în mod clar prin testul generării tromboplastinei, care a fost expus mai sus (53). Prin acest test s-a văzut că dintre cei patru componenți care intervin în mod necesar în formarea tromboplastinei, factorul trombocitar joacă un rol deosebit de important, diluarea lui avînd repercusiuni negative nete asupra formării tromboplastinei active. Prelungirea timpului de coagulare în unele trombopenii sau trombopatii se datorește tocmai carenței în factorul trombocitar 3. Dozarea acestui factor se

poate face și printr-o tehnică descrisă de Nicola (101). S-a observat că, după intervenții chirurgicale și *post partum*, acest factor are o marcată tendință de creștere, deci frecvența trombozelor în aceste cazuri se datorește (cel puțin în parte) modificărilor acestui factor. Factorul 3 se adsoarbe pe sulfat de bariu și se eluează pe citratul de sodiu și în acest mod a putut fi purificat (139). Adăugat *in vitro* la sîngele de trombopenici cu timp de coagulare prelungit, el corectează timpul de coagulare, precum și consumarea protrombinei.

Factorul trombocitar 4 are o acțiune antiheparinică studiată în amănunțime de Van Creveld (44). Acest autor a observat că, dacă se adaugă *in vitro* heparină la sîngele provenit de la indivizi trombopenici, pentru a aduce timpul de coagulare la normal este nevoie de o cantitate de protamină mai mare decît în cazul unui sînge provenit de la normal. S-a tras concluzia că la trombopenici ar lipsi deci un factor cu acțiune de neutralizare a heparinei, care există în mod normal. Autorul, studiind sub acest aspect sîngele mai multor trombopenici, a găsit că există o relație strînsă între numărul trombocitelor și facultatea sîngelui respectiv de a neutraliza heparina. El a izolat chiar cîteva cazuri de sindrome hemoragice, în care toți factorii plasmatici și numărul de trombocite erau normali, dar factorul 4 era în deficit, și a izolat acest sindrom sub denumirea de *trombopatie hemofilică*. În afară de acești patru factori s-a mai izolat un factor trombocitar angiotrop cu acțiune vasoconstrictoare și vasotrofică, denumit și serotonină, care, din punct de vedere chimic, este o *hidroxitriptamină*. Deficitul în acest factor, observat în trombopenii, explică de ce în aceste afecțiuni există și o fragilitate vasculară crescută. Recent, Stefanini (141) a pus în evidență legătura strînsă care există între vasoconstricția capilarelor și fragilitatea lor, arătînd că ambele sînt sub dependența — printre altele — și a serotoninei.

Tot recent s-a descris un factor cu acțiune antifibrinolitică denumit factorul trombocitar 6.

În afară de acești factori bine studiați din punctul de vedere al proprietăților lor fizico-chimice, se mai cunoaște și un alt factor trombocitar cu rol important în retracția cheagului de fibrină, retractozimul, care este scăzut în unele trombopenii sau trombopatii (Glantzman) în care retracția este foarte deficitară.

În afară de acești șapte factori cu acțiune bine stabilită asupra diverselor faze ale coagulării, prin dezintegrarea lor, trombocitele mai pun în libertate și histamină, și un factor hipotensor.

Factorii inhibitori. În plasmă există o serie de factori anticoagulanți, care joacă un rol mai mic sau mai mare în menținerea fluidității sîngelui *in vivo*. Aproape fiecare factor de coagulare are cîte un factor inhibitor corespunzător. Cei mai numeroși și mai puternici anticoagulanți sînt cei cu activitate antitrombinică; acest lucru este și logic, deoarece trombina joacă un rol motor central în procesul coagulării, așa că anticoagulanții (care au rolul de a preveni și împiedica coagulările intravasculare) trebuie să poată acționa în special asupra trombinei. Într-adevăr, trombina, în afara acțiunii ei asupra fibrinogenului, mai are o serie de acțiuni (dezintegrează trombocitele punînd în libertate tromboplastina trombocitară, activează tromboplastina plasmatică, activează proaccelerina în accelerină) care, în ultimă analiză, duc la continuarea procesului de coagulare. De aceea, în cursul procesului de evoluție filogenetică au apărut și s-au perfecționat o serie de mecanisme antitrombinice. Astăzi se cunosc patru asemenea mecanisme: adsorbția trombinei pe fibrină, acțiunea antitrombinei progresive, a heparinei și a 4-a antitrombină.

1. S-a observat că trombina se adsoarbe pe suprafața filamentelor de fibrină. Prin acest mecanism, o bună parte din trombina care se formează în timpul coagulării este inactivată. *In vivo*, oprirea procesului coagulării se produce tocmai datorită adsorbției întregii cantități de trombină existentă în acel moment; acest lucru se produce atunci cînd suprafața cheagului de fibrină este suficient de mare.

2. În plasmă și ser există o substanță capabilă să transforme trombina activă într-o formă inactivă, numită *metatrombină*. Această substanță face parte din grupul albuminelor (albumina X) și a fost denumită și *antitrombina progresivă* [1] (a.t.p.). Trombina are însă pentru a.t.p. o afinitate mai mică decît pentru fibrinogen astfel încît a.t.p. nu poate să împiedice în plasmă acțiunea trombinei asupra fibrinogenului. *Antitrombina progresivă acționează* însă, nu în plasmă, ci mai ales *în ser, unde neutralizează trombina rămasă* în exces. Deci, a.t.p. nu are propriu-zis un rol anticoagulant, ci mai curînd o acțiune protectoare împotriva unei prea mari extinderi a coagulării (în tromboze se observă scăderea a.t.p.). *Antitrombina progresivă este crescută în icterele mecanice și scăzută în lezările parenchimului hepatic*, ea avînd deci o deosebită importanță diagnostică în afecțiunile ficatului. Antitrombina progresivă variază și într-o

[1] În decursul textului, antitrombina progresivă va fi notată cu a. t. p.

serie de alte afecțiuni ; a fost găsită scăzută în sclerozele pancreatice și crescută în afecțiunile ce evoluează cu hipertensiune intracraniană (meningite, tumori cerebrale). Cea mai importantă *aplicare clinică este însă punerea în evidență a scăderii a.t.p. în stările trombotice.*

Activitatea a.t.p. se determină pe baza vitezei cu care o cantitate cunoscută de trombină este inactivată cînd o adăugăm unui volum dat de plasmă defibrinată a bolnavului studiat. Se utilizează trombină în soluție de 50 u./ml.

Tehnica: plasma de testat este defibrinată astfel:

0,1 ml trombină + 2 ml plasmă.

Fibrina formată este îndepărtată cu un bastonaș de sticlă. Apoi, peste 0,2 ml plasmă defibrinată se adaugă 0,8 ml trombină și se incubează la 25°. După 25 de minute se ia 0,1 ml din amestec peste care se adaugă 0,2 ml plasmă normală oxalatată. Timpul necesar pentru formarea cheagului este determinat de cantitatea de trombină din amestec, care este în funcție de activitatea a.t.p. din plasma cercetată. Cu cît a.t.p. este mai scăzută, cu atît timpul de coagulare găsit va fi mai scurt.

3. În 1918, Howell și Holt au izolat din ficat o substanță cu o puternică acțiune anticoagulantă pe care au denumit-o *heparină*. Heparina se găsește în toate țesuturile ; este un mucopolizaharid cu greutate moleculară mare, rezultat din polimerizarea esterilor polisulfurici ai mucoitinei. Se neutralizează prin combinarea chimică cu sulfatul de protamină utilizat pentru această proprietate și în clinică. Datorită proprietății heparinei de a da colorații metacromatice cu unii coloranți bazici, s-a putut stabili, prin studii histochimice, că heparina este secretată de mastocite. Într-adevăr, s-a dovedit că un țesut este cu atît mai bogat în heparină cu cît conține mai multe mastocite. În cursul șocului anafilactic, ficatul eliberează o mare cantitate de heparină, ceea ce explică hipocoagulabilitatea observată în aceste cazuri.

Heparina inhibă acțiunea exercitată de trombină asupra fibrinogenului ; dar heparina pură nu are această acțiune, ci doar dacă se unește cu un cofactor plasmatic. Unii autori — Quick, Seegers și, recent, Chevalier (39) — consideră că acest cofactor este identic cu a.t.p., a cărei acțiune ar fi catalizată de heparină. Astrup a dovedit însă că cofactorul heparinei este diferit de a.t.p. În afară de inhibarea acțiunii trombinei asupra fibrinogenului, heparina inhibă și transformarea protrombinei în trombină (astfel, la bolnavii cărora li se injectează heparină, consumarea protrombinei este deficitară). Nu se cunoaște însă mecanismul acestei acțiuni, dar este cert că heparina nu are o

acțiune antiprotrombinică propriu-zisă (nivelul protrombinei nu scade, așa cum se întîmplă după administrarea de dicumarol). Este posibil ca această acțiune să se datorească activării de către heparină a antitromboplastinei (susținută de Biggs și la noi în țară de Tudoranu); după alți autori, heparina ar avea doi cofactori, ambii diferiți de a.t.p. Unul inhibă acțiunea trombinei asupra fibrinogenului, iar celălalt transformarea protrombinei în trombină. În afară de aceste acțiuni se mai descriu (104) o acțiune fibrinolitică a heparinei și o acțiune de inhibare a dezintegrării trombocitelor. Există un factor antiheparinic tisular (heparinază) și unul trombocitar. În mod normal, în sînge heparina nu se găsește în cantități decelabile; ea crește în șocul peptonic și anafilactic, ceea ce explică hipocoagulabilitatea întîlnită în aceste stări, dar pînă în prezent nu s-a descris nici o diateză hemoragică propriu-zisă condiționată de o hiperheparinemie.

În afara acțiunii ei anticoagulante, heparina mai are o serie de alte activități biologice: are un efect antihialuronidazic, ceea ce explică probabil efectele terapeutice obținute cu heparină în reumatism. De asemenea, are un rol de dispersiune asupra lipidelor din plasmă, cu care formează un complex fosfolipido-heparinic; pe această bază se recomandă heparina ca medicație profilactică în arterioscleroză.

4. În afară de aceste trei mecanisme de inactivare a trombinei, Seegers a mai descris și o a patra antitrombină capabilă să inactiveze trombina pe măsură ce se formează. Această antitrombină ar fi de fapt un accelerator al a.t.p. și are, ca și a.t.p., o acțiune lentă. Seegers denumește fibrina și heparina trombin-inhibitori; ele ar fi antitrombine cu acțiune rapidă, care nu se găsesc în ser și sînt labile prin învechire; spre deosebire de acestea, a.t p. și antitrombina 4-a au o acțiune lentă; ele inactivează trombina abia după terminarea coagulării, se găsesc și în ser și sînt stabile la conservare.

În afară de factorii antitrombinici, mai există o serie întreagă de alți factori anticoagulanți mai puțin bine cunoscuți.

Tocantins a descris un factor lipidic cu acțiune antitromboplastică denumit *antitromboplastină*. După cum am arătat, o serie de autori — Seegers, Chevalier, Tudoranu — tind să admită că hemofilia ar fi datorită unui exces de antitromboplastină care se fixează pe tromboplastinele plasmatice, inhibîndu-le acțiunea lor tromboplastinoformatoare. Dacă se pune tromboplastină preparată din creier de iepure în contact cu antitromboplastină, se observă reducerea activității coagulante a primei.

În fine, recent, Owren a descris o anticonvertină şi anti-accelerină; datele existente asupra acestor factori sînt însă foarte reduse (85).

În afară de aceşti factori anticoagulanţi fiziologici, în literatura medicală s-au descris sindrome hemoragice datorite apariţiei în sînge a unui anticoagulant circulant anormal. În majoritatea cazurilor este vorba de hemofilici care au primit multe transfuzii. La aceştia apare o antiglobulină antihemofilică, adică un antifactor VIII, deoarece la hemofilici lipsind acest factor, la aportul repetat de factorul VIII prin transfuzie, organismul reacţionează ca faţă de o proteină străină, formînd un anticorp respectiv (69). Foarte rare sînt cazurile de sindrome hemoragice datorite unor anticoagulanţi circulanţi apărute la nehemofilici (sînt cunoscute 19 cazuri). În aceste cazuri natura anticoagulanţilor nu a fost lămurită (existenţa într-o plasmă a unui anticoagulant în exces se recunoaşte prin faptul că adăugarea cîtorva picături din plasma bolnavului la o plasmă normală prelungeşte foarte mult timpul de coagulare [1] — t.c. — al acesteia din urmă).

Studiul global al echilibrului dintre factorii coagulanţi şi anticoagulanţi se poate face prin metoda diluţiilor imaginate de Chevalier (40); cu această tehnică, pe baza curbelor t.c. obţinute prin diluţii succesive ale plasmei, autorii pretind că există trei feluri de curbe caracteristice: o curbă normală (care corespunde unui echilibru normal între coagulanţi şi anticoagulanţi), o curbă de hipercoagulare (cu echilibrul rupt în favoarea factorilor coagulanţi) şi o curbă de hipocoagulare (cu echilibrul rupt în favoarea factorilor anticoagulanţi). Curba normală ar fi bifazică, punctul final fiind mai ridicat decît cel iniţial. Curba de hipercoagulare este o linie uşor ascendentă, punctul final fiind puţin mai ridicat decît cel iniţial. Curba de hipocoagulare este tot bifazică, dar punctul final este mai coborît decît punctul iniţial (fig. 1).

Mecanismul autocatalitic al coagulării. Progresele realizate în domeniul coagulării nu se limitează numai la descoperirea noilor factori pe care i-am trecut în revistă, ci se referă la însuşi mecanismul coagulării. Înainte, se considera coagularea ca rezultatul ultim al unui lanţ de reacţii ce ducea la transformarea fibrinogenului în fibrină şi că, o dată cheagul format, nu se mai întîmplă nimic decît retracţia. Pe această bază nu se poate explica de ce şi cît timp continuă procesul coagulării *in vivo*, care este mecanismul de întreţinere şi de frînare a coagulării,

---

[1] In decursul textului, timpul de coagulare va fi notat cu t. c.

cum se menține coagularea în limite fiziologice. În realitate, coagularea este un proces mult mai complex ce se produce după principiul reacției în lanț datorită acțiunii autocatalitice a trombinei. Trombina joacă un rol central în mecanismul coagulării grație unei serii de alte acțiuni decît cea bine cunoscută a transformării fibrinogenului în fibrină.

a) Trombina provoacă dezintegrarea trombocitelor și aglutinarea lor. Acest fenomen a fost pus în evidență de Robertis prin studii cu microscopul electronic. Tocmai de aceea în toate procesele în care formarea trombinei este jenată există o stabilitate crescută a trombocitelor (hipoprotrombinemii, hemofilii)

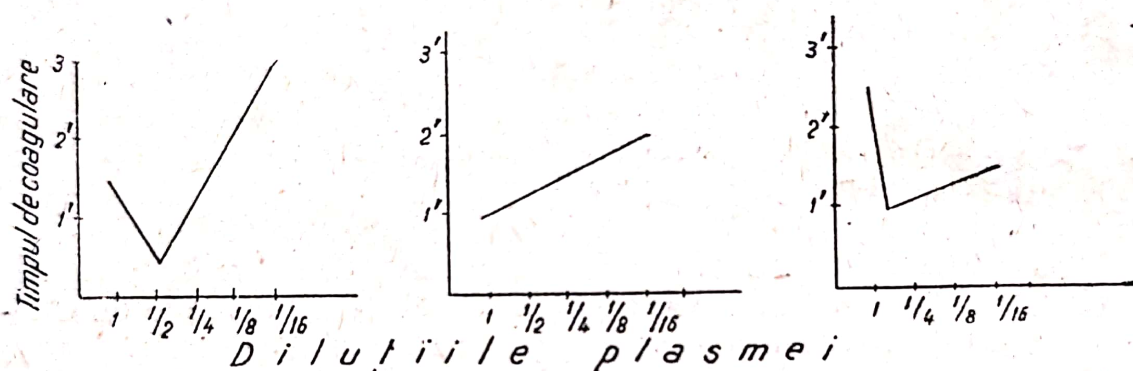


Fig. 1. — Timpul de coagulare prin metoda diluției.

(120). Această stabilitate crescută a trombocitelor a fost de mult observată în hemofilie și se credea că ea duce la carență în eliberarea de factori tromboplastinici trombocitari care ar determina tulburările de coagulare. Este interesant de menționat că în afibrinemii, unde deși t.c. este foarte mult crescut nu există o tulburare în formarea trombinei și nu se observă nici o stabilitate crescută a trombocitelor.

b) Injectarea intravenoasă cu extract trombocitar la iepure nu provoacă coagularea intravasculară. Aceasta arată că nu s-a format tromboplastina activă, cu tot aportul de factori tromboplastinici trombocitari în exces, ceea ce indică faptul că tromboplastina plasmatică se află în mod normal în plasmă sub o formă inactivă. Trombina este cea care activează tromboplastina plasmatică (120; 121).

Rezultă deci că *in vivo*, procesul coagulării este declanșat prin punerea în libertate de către țesuturile lezate a unor cantități mici de tromboplastină tisulară care determină apariția primelor cantități de trombină și deci și a primelor filamente

Clasificarea sindromelor hemoragice prin defect de coagulare

- 1. Fără tulburarea activității trombinei
  - afibrinemii
    - — congenitale
    - — dobîndite
  - fibrinoliză
    - — postoperatorie
    - — postpartum
    - — arsuri
- 2. Cu tulburarea activității trombinei
  - A. Prin scăderea precursorului Hipoprotrombinemii
    - *a*) prin tulburarea resorbției vitaminei K
      - — icter mecanic
      - — sprue
    - *b*) prin tulburarea sintezei vitaminei K
      - — antibiotice
      - — melena nou-născuților
    - *c*) prin concurența acțiunii vitaminei K
      - — dicumarol
      - — salicilat
    - *d*) prin insuficiență hepatică
    - *e*) congenitală
  - B. Prin scăderea factorilor acceleratori ai transformării protrombinei în trombină
    - — hipoaccelerinemii
      - — congenitale
      - — afecțiuni hepatice
    - — hipoconvertinemii
      - — congenitale
      - — afecțiuni hepatice
      - — tulburarea resorbției, sintezei și concurența vitaminei K
  - C. Prin scăderea factorilor ce declanșează transformarea protrombinei în trombină Factorii tromboplastinici
    - — hemofilia *A*
    - — hemofilia *B*
    - — hemofilia *C*
    - — trombopenii și trombopatii cu tulburări de coagulare
  - D. Prin apariția de anticoagulanți ce împiedică formarea trombinei.
    - — sindrom hemoragic prin apariție de antifactor VIII
    - — alți anticoagulanți circulanți

de fibrină. Trombina apărută favorizînd dezintegrarea trombocitelor, duce la punerea în libertate a factorului trombocitar şi la activarea tromboplastinelor plasmatice şi astfel se formează tromboplastina sanguină activă. Această tromboplastină duce la formarea unor noi cantităţi de trombină şi ciclul autocatalitic se repetă astfel pînă cînd trombina este inactivată de fibrină şi de antitrombina progresivă. Trombina mai are şi o altă acţiune de ordin autocatalitic, şi anume : nu numai că provoacă apariţia factorilor care indirect îi dau naştere, dar intervine şi accelerînd viteza reacţiei ce îi dă naştere ; într-adevăr, sub acţiunea trombinei, proaccelerina inactivă se transformă în accelerină activă care grăbeşte transformarea protrombinei în trombină (124).

Din aceste date reiese locul central pe care trombina îl deţine în mecanismul coagulării. În ultimă instanţă problema coagulării se centrează pe formarea trombinei în cantităţi suficiente. Cu excepţia sindromelor hemoragice prin afibrinemie, care de altfel sînt foarte rare, toate sindromele hemoragice datorite unei tulburări a coagulării se datoresc unei formări insuficiente de trombină, fie că aceasta se datoreşte unui deficit în protrombină, precursorul direct al trombinei (hipoprotrombinemii), fie că există un deficit în mecanismul de transformare a protrombinei în trombină (deficit în factori acceleratori — hipoaccelerinemie, hipoconvertinemie ; deficit în factori tromboplastici — hemofilie sau trombopenie).

Deci marea majoritate a diatezelor hemoragice prin defect de coagulare se datoresc unui deficit în formarea trombinei.

Dar importanţa trombinei este excepţional de mare şi sub aspectul de exces de trombină care poate fi tot atît de nocivă pentru organism ca şi tendinţa hemoragică. Am arătat mai sus că în cursul evoluţiei filogenetice, organismul uman şi-a creat mai multe sisteme de apărare în acest sens, cele mai puternice mecanisme anticoagulante fiind îndreptate spre neutralizarea şi inhibarea trombinei.

Totuşi, în unele situaţii patologice activitatea trombinei este crescută şi astfel apar fenomenele de tromboză intravasculară. Toate cauzele ce duc la tromboză sînt în esenţă cauze care printr-un mecanism sau altul duc la mărirea activităţii trombinice a sîngelui. Astfel, se ştie că în determinarea trombozelor intervin în special doi factori : leziunea parietală şi încetinirea curentului sanguin. Leziunea endotelială, chiar de natură inflamatorie, provoacă punerea în libertate a unei mici cantităţi de tromboplastină tisulară. Acest factor

inițiază un început al procesului de coagulare, ducînd la formarea de trombină (121). Dar dacă circulația sîngelui este normală, micile cantități de trombină astfel formate sînt antrenate în circulație și procesul de coagulare se întrerupe. Dacă există însă o stază, trombina rămîne pe loc și declanșează întregul proces de coagulare intravascular (tromboză). O altă eventualitate frecvent întîlnită în etiologia trombozelor sînt sarcina și intervențiile chirurgicale. Leggenhager a arătat că la sfîrșitul sarcinii și postoperator se constată o scădere a activității antitrombinei din sînge, deci acțiunea trombinei nu mai este contrabalansată (87). În fine, s-au descris tromboze frecvente în anemiile grave; aici, cauza imediată a trombozei este tot activitatea crescută a trombinei : se știe că în anemii, retracția cheagului este mai intensă. În acest fel trombina rămasă în ser nu mai vine în contact cu rețeaua de fibrină care în mod normal o absoarbe și poate iniția procesul de tromboză.

SCHEMA ACTUALĂ A COAGULĂRII

In vivo, coagularea este declanșată prin punerea în libertate a unei mici cantități de tromboplastină tisulară de către țesuturile lezate. Acestea nu acționează direct asupra protrombinei, cum se credea înainte, ci asupra proconvertinei, pe care o activează în convertină (107; 124). Convertina în prezența ionilor determină transformarea protrombinei în trombină. După alți autori tromboplastina formează, împreună cu proconvertina și cu calciu, un complex care ar acționa transformînd protrombina în trombină. După Owren, la acest complex ar participa și proaccelerina.

Trombina are umătoarele patru acțiuni :

1) transformă fibrinogenul în fibrină; 2) dezintegrează trombocitele și astfel pune în libertate tromboplastina trombocitară; 3) activează factorii tromboplastinici *A*, *B*, *C* din precursorii lor inactivi; 4) transformă proaccelerina în accelerină.

Astfel, procesul continuă pînă ce toată cantitatea de trombină existentă într-un moment dat este inactivată în metatrombină sau adsorbită de fibrină.

In vitro, sîngele coagulează dacă este în contact cu un recipient cu pereți rugoși sau umectabili. Dacă sîngele este recoltat și conservat pe material siliconat, nu coagulează un timp îndelungat. În recipienți cu pereți de sticlă umectabili, coagularea se produce datorită următoarelor fenomene declanșate de contactul sîngelui cu acești pereți : 1) dezintegrarea

trombocitelor, cu punerea în libertate a tromboplastinei trombocitare; 2) activarea tromboplastinogenului *B* în tromboplastină plasmatică *B*; 3) se pare că se produce și activarea proconvertinei în convertină (107). Datorită acestor fenomene apare tromboplastina sanguină activă, care declanșează apariția de trombină; apariția trombinei asigură apoi, prin mecanism autocatalitic, continuarea procesului coagulării. În afară de factorii citați mai sus, mai intervin și acceleratorul trombocitar 1, care

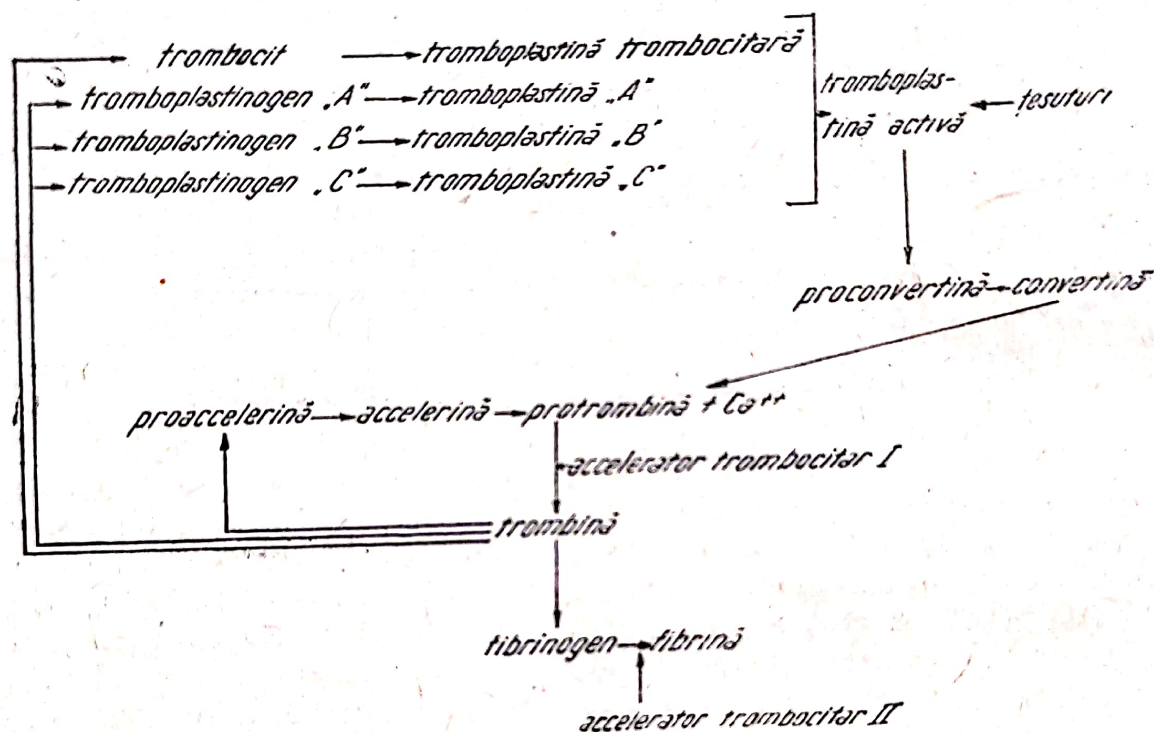


Fig. 2. — **Schema actuală a coagulării.**

lucrează sinergic cu accelerina, în sensul că grăbește transformarea protrombinei în trombină și factorul trombocitar 2 care accelerează transformarea fibrinogenului în fibrină (fig. 2). Această transformare se face prin polimerizarea moleculelor de fibrinogen; legarea acestor molecule între ele se pare că se datorește deshidrogenării grupelor *SH* și transformarea lor în grupe *S-S* (104) (149). După unii autori, între fibrinogen și fibrină ar exista o formă intermediară denumită profibrină (fibrinogen *B*).

Se observă că în sînge, în mod normal nu există factorii efectivi ai coagulării, ci doar precursorii lor inactivi.

Timpul de coagulare global se determină, fie prin t.c. al sîngelui în eprubete ținute la 37°, fie prin t.c. al plasmei recalcificate. O tehnică mai perfecționată, prin care sîngele este menținut într-o atmosferă de umiditate, este aceea a autorului

sovietic Bagdasarov (84). Deficiențe discrete ale t.c. pot fi mai bine puse în evidență prin testul toleranței la heparină, propus în străinătate de Soulier și în mod independent la noi în țară de Iagnov, Cosmulescu, Saragea și Nicu, și prin testul cu licoid propus de Iagnov și colaboratorii; aceste teste se bazează pe sensibilizarea timpului de coagulare al plasmei respective, datorită adăugirii în sistem a unei substanțe anti-coagulante (heparina sau licoidul) (72).

ROLUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ÎN PROCESUL COAGULĂRII

Marele număr al factorilor activanți și inhibanți care intervin în coagulare se explică prin necesitatea de a se controla cît mai bine acest mecanism, care , dacă trece de limitele fiziologice, fie într-un sens, fie într-altul, declanșează tulburări grave, care pot fi incompatibile cu viața. Acest mecanism complex al coagulării s-a format și s-a perfecționat în cursul evoluției filogenetice, fiind rezultatul adaptării continue și îndelungate a organismului la mediul exterior. Faptul că menținerea echilibrului fluid al sîngelui este absolut necesară pentru ca sîngele să-și poată exercita funcțiile sale vitale explică de ce organismul a trebuit să regleze atît de precis și cu atîtea precauții funcția coagulării. Totuși, așa cum a fost înfățișată pînă acum, coagularea nu reprezintă decît un proces izolat, mecanicist, valabil doar pentru studiile făcute *in vitro*. În realitate, coagularea nu este decît o verigă a unui mecanism fiziologic mult mai complex — procesul de hemostază, care controlează oprirea hemoragiilor *in vivo*. Acest proces de hemostază este dirijat și coordonat, ca toate celelalte funcții ale organismului, de sistemul nervos central. Însăși veriga principală a acestui mecanism, coagularea, nu este un simplu șir de fenomene pur enzimatice, ci este și el reglat și influențat de sistemul nervos central. Acest lucru a fost demonstrat experimental și clinic de autorii sovietici.

G. J. Tobkallo a făcut importante cercetări experimentale în domeniul intervenției sistemului nervos central asupra coagulării (145). Cercetările mai vechi ale lui Velden au arătat că administrarea intravenoasă de soluție cloruro-sodică hipertonică accelerează coagularea; el explică acest lucru prin creșterea tromboplastinei în sînge (soluția hipertonică ar provoca un aflux de apă din țesuturi în vase, care ar antrena și tromboplastina tisulară). Tobkallo a reluat aceste experiențe și a

demonstrat că, în realitate, creşterea t.c. se datoreşte modificărilor provocate de clorura de sodiu la nivelul sistemului nervos central. Pentru demonstrarea acestui fapt, s-a făcut următoarea experienţă : se determină la iepure t.c., apoi se administrează în vena marginală a urechii soluţie cloruro-sodică 10% în doză de 4 ml/kilocorp. După 30 de minute se determină din nou t.c., care scade în mod apreciabil. Aceleaşi experienţe făcute pe iepuri narcotizaţi au arătat că la aceştia, t.c. nu creşte după injecţia cu soluţie cloruro-sodică ; repetînd experienţa pe aceiaşi iepuri după ce aceştia au ieşit din starea de narcoză, t.c. creştea din nou sub influenţa clorurii de sodiu. La iepurele căruia în prealabil i se face o secţiune la nivelul diencefalului, t.c. nu se mai modifică după injecţia cu soluţie cloruro-sodică.

Djavanian (50) a studiat efectul hemostatic al excitaţiei dureroase. Acest autor arată că orice excitaţie dureroasă duce la o creştere a coagulabilităţii ; acest lucru s-ar explica prin aceea că excitaţia dureroasă intensifică pe cale neuroreflexă funcţia ficatului, contribuind astfel la o elaborare crescută de factori de coagulare în ficat (dozarea acestor factori — protrombină — în vena hepatică înainte şi după o excitaţie arată creşterea lor după excitaţie). Excitaţia dureroasă produce şi o creştere a numărului de trombocite (eliberate din splină). Adrenalina are o acţiune identică cu cea a excitaţiei dureroase. Astfel se explică de ce în emoţii şi într-o serie de alte procese corticale (cînd se pune în libertate adrenalina în cantitate mare) se observă creşterea t.c. Sensul biologic al acestor fenomene (creşterea coagulării) trebuie înţeles ca un proces de apărare faţă de eventuala hemoragie consecutivă traumatismului care a produs durerea.

O serie de alţi autori sovietici au studiat şi ei influenţa sistemului nervos central asupra coagulării. Kanifatova a arătat că la iepuri, coagularea se accelerează în cazul lezării bilaterale a emisferelor cerebrale. Ivanovski a arătat acelaşi lucru în cazul excitării electrice a emisferelor cerebrale, iar Kriunţel a dovedit la oameni posibilitatea accelerării coagulării sub influenţa sugestiei hipnotice.

Markosian a făcut experienţe care au demonstrat modificarea reflexă a coagulării. El a determinat t.c. la elevii dintr-o clasă dimineaţa la venire şi imediat după ce elevii au fost supuşi unor încordări corticale şi a găsit o scurtare netă a acestuia. În aceeaşi direcţie face experienţe cu reflexe condiţionate la animale. Utilizează drept excitant necondiţionat excitaţia dureroasă care determină la iepuri o creştere a coagulării. A condiţionat acest reflex la sunetul sirenei şi apoi doar cu acest excitant

condiționat observă scăderi ale t.c. de la 1 minut 05 secunde la 45 și chiar 35 de secunde (95). În acest mod, Markosian a demonstrat că coagularea poate fi modificată prin factori reflex-condiționați. De altfel, sistemul nervos central influențează în general întregul sistem hematopoetic, inclusiv trombopoeza și are deci repercusiuni și asupra coagulării. Trebuie relevat, pe de altă parte, că coagularea reprezintă unul dintre dispozitivele de apărare ale organismului și se știe că scoarța reglează toate aceste reacții de apărare.

La noi în țară, prof. R. Brauner și colaboratorii și prof. Tudoranu au făcut primele încercări de a influența coagularea prin metode reflex-condiționate (30). Primii autori au studiat modificările t.c. la un bolnav hemofilic și au observat că după transfuzia cu plasmă, t.c. se scurtează în mod net, așa cum se întîmplă de regulă la hemofilici. După mai multe transfuzii autorii au observat că simpla ambianță a pregătirii perfuziei era capabilă să normalizeze t.c. al acelui bolnav (deși scăderea t.c. era mai mică decît după efectuarea transfuziei).

Prof. Tudoranu și colaboratorii au pus de asemenea în evidență influența sistemului nervos central asupra coagulării la bolnavi hemofilici; la acești bolnavi, somnoterapia și hipnoza provocau scurtarea t.c. (149).

Toate aceste lucrări demonstrează că, fără a se nega importanța mecanismelor enzimatice ale coagulării, procesul nu se poate limita doar la fenomene enzimatice și că și în această privință, ca și în toate celelalte procese ce se desfășoară în organism, există o reglare nervoasă superioară.

PROCESUL DE HEMOSTAZĂ

Coagularea studiată *in vitro* este doar o verigă a unui fenomen biologic mult mai complex, denumit hemostază. Hemostaza cuprinde toate procesele și reacțiile ce se produc în organism în vederea opririi unei sîngerări. La procesul de hemostază participă fenomene tisulare, vasculare, trombocitare și plasmatice, care se interpătrund reciproc și sînt dirijate de scoarță.

Apariția unei hemoragii poate reprezenta un pericol vital pentru organism; de aceea reacția organismului față de hemoragie este foarte promptă și foarte complexă, etajată în mai multe fenomene succesive. Prima reacție de urgență este o vasoconstricție reflexă în teritoriul vascular lezat. Aceasta constituie primul timp al hemostazei. Timpul al II-lea este reprezentat de adeziunea și aglutinarea trombocitelor la nivelul soluției de continuitate a peretelui vascular unde se formează un tromb

trombocitar. Timpul al III-lea, veriga principală a hemostazei, este reprezentat de procesul de coagulare, căruia îi urmează timpul al IV-lea — retracția cheagului — și apoi timpul al V-lea — lizarea cheagului de fibrină.

Timpul I — vasoconstricția reflexă. Această vasoconstricție, care apare foarte rapid după debutul hemoragiei, este cu atît mai accentuată cu cît peretele vasului respectiv este mai bine dezvoltat. La capilare și vene, vasoconstricția este mai puțin eficientă ; în schimb aici intervine un alt mecanism care ajută hemostaza : este vorba de presiunea exercitată de țesuturile din jurul vasului respectiv îmbibate și destinse de sînge și care duce, în cazul venelor și al venulelor, la comprimarea lor.

Timpul al II-lea — formarea trombului trombocitar. Esența acestui timp este formarea trombului alb trombocitar. Acest tromb se formează prin adeziunea trombocitelor de endoteliile lezate și aglutinarea lor ; creșterea adezivității trombocitelor este rezultatul acțiunii trombinei asupra acestora (trombina are un rol „opsonizant" asupra trombocitelor). Deci, timpul al II-lea este strîns legat de timpul al III-lea (coagularea) ; aceste timpuri se întrepătrund. Legătura dintre primii trei timpi ai hemostazei poate fi prezentată în mod schematic astfel :

La nivelul peretelui capilar lezat se produc două fenomene distincte : 1) prin excitarea interoreceptorilor se produce o vasoconstricție reflexă ; 2) prin lezarea țesutului se pune în libertate puțină tromboplastină tisulară, care duce la formarea unor cantități mici de trombină. Apoi, trombocitele aderă și aglutinează la nivelul leziunii endoteliale, formînd trombul alb ; acest proces este favorizat și accelerat prin acțiunea „opsonizantă" exercitată asupra trombocitelor de urmele de trombină apărute. În plus, trombina apărută are asupra trombocitelor o acțiune de dezintegrare, cu punerea în libertate a tromboplastinei trombocitare, precum și o acțiune de activare a tromboplastinei plasmatice ; prin unirea acestor doi factori apare tromboplastina sanguină activă, care declanșează procesul de coagulare.

Dezintegrarea trombocitelor duce și la punerea în libertate a acceleratorilor trombocitari 1 și 2 care grăbesc etapele coagulării, precum și a serotoninei care accentuează vasoconstricția existentă în acel teritoriu.

Explorarea timpului al II-lea se face printr-o serie de tehnici. Cea mai bine cunoscută este timpul de sîngerare care arată oprirea unei hemoragii capilare investigînd, în realitate, primii doi timpi ai hemostazei. Rovatti (127) a pus la punct două

tehnici care permit studiul mai amănunțit al timpului al II-lea, și anume indicele de adezivitate a trombocitelor și aglutinograma.

Indicele de adezivitate: se numără trombocitele din sîngele prelevat cu o pipetă obișnuită (N_1) și din sîngele prelevat cu precauții speciale pe parafină (N). Diferența dintre cele două cifre exprimă numărul trombocitelor ce au aderat la peretele de sticlă; or, numărul acestora este direct proporțional cu tendința de adezivitate a trombocitelor. Indicele de adezivitate este exprimat de raportul N/N_1. Aglutinograma investighează

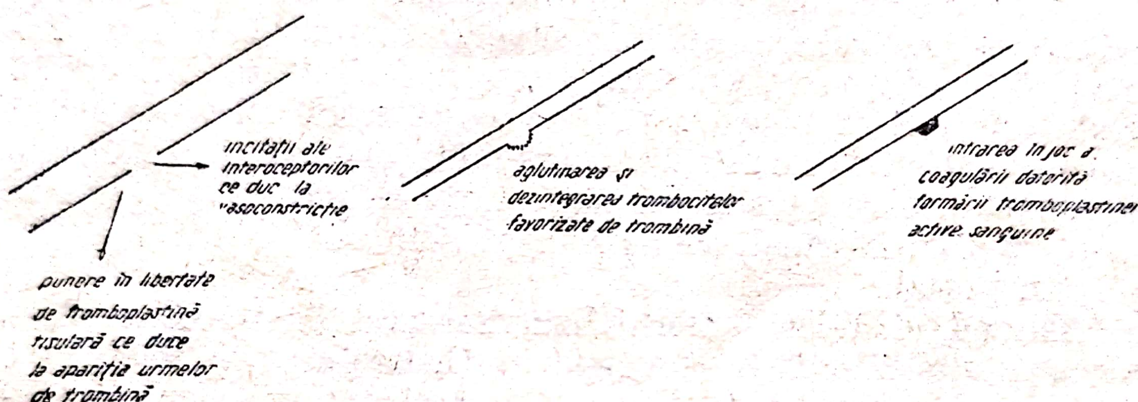


Fig. 3. — **Intricarea primilor trei timpi ai hemostazei.**

aceeași funcție a trombocitelor și se bazează pe reprezentarea grafică a numărului grupelor formate din două, trei, patru trombocite găsite pe frotiuri colorate cu Giemsa.

Timpul al III-lea — coagularea. Am văzut că fenomenul coagulării începe încă în cursul formării trombului trombocitar. Fenomenul complex al coagulării a fost analizat pe larg mai sus.

Timpul al IV-lea — retracția cheagului. Conform datelor stabilite încă de mult, se știe că retracția cheagului se produce datorită unui factor trombocitar numit retractozim. În trombopenii și în unele trombopatii (Glantzman), datorită deficitului în retractozim, retracția este mult diminuată sau chiar nulă. Dar retracția cheagului mai este influențată și de o serie de alți factori. H. Leiba, în lucrări făcute la Centrul de hematologie, București (84), a observat că retracția este cu atît mai accentuată cu cît trombina din sistem este în cantitate mai mare. Acțiunea trombinei asupra retractibilității se explică prin lizarea trombocitelor de către trombină și deci prin punerea în libertate a unei cantități mai mari de retractozim. S-a observat că și fibrina influențează retracția, dar în sens invers. Cu cît cantitatea de fibrină este mai mare, cu atît retracția este mai redusă

(poate prin adsorbţia trombinei pe fibrină şi astfel prin reducerea dezintegrării trombocitelor). În fine, s-a constatat că în anemii, retracţia cheagului este mai accentuată; aceasta se explică prin volumul globular mai redus ce destinde reţeaua de fibrină. Recent, M. Stoichiţă a analizat pe larg diferitele componente ale retracţiei cheagului, scoţînd în evidenţă importanţa determinării paralele a hematocritului, volumului cheagului, volumului extracheag al hematiilor şi a volumului fluid real; pe baza analizei tuturor acestor factori se pot decela tulburări fine ale retractilităţii (142).

Rolul biologic al retracţiei este acela de a face să crească soliditatea cheagului format la nivelul leziunii vasculare. Într-adevăr, prin retracţie, rezistenţa şi soliditatea cheagului creşte mult. Se înţelege astfel de ce o retractilitate proastă este o condiţie favorizantă a hemoragiilor (exemplu în sindromul Glantzman). Retracţia se măsoară după ce sîngele a fost ţinut o oră la 37°. Normal, cheagul reprezintă 45% din volumul sangu'n iniţial.

Timpul al V-lea — fibrinoliza. Această lizare se produce la mai multe zile după constituirea cheagului şi rolul biologic al acestei faze este de a debarasa organismul şi circuitul vascular de cheagurile de fibrină devenite inutile sau chiar jenante pentru buna desfăşurare a circulaţiei sanguine. Fibrinoliza se produce prin activarea unui ferment proteolitic ce se găseşte în plasmă, şi anume profibrinolizina (plasminogen) în fibrinolizină. Activarea se datoreşte unor fibrinolizokinaze ce se găsesc, fie în ţesuturi (mai ales în plămîn şi uter), fie în ser. S-a demonstrat că şi unii germeni (streptococ, stafilococ) pot pune în libertate fibrinolizokinază (streptokinază). În unele cazuri, după intervenţii chirurgicale pe plămîn sau uter sau *post partum* sau în arsuri şi şocuri anafilactice s-a observat apariţia unor hemoragii grave datorite dispariţiei fibrinogenului din sînge; aceasta se explică prin punerea în libertate, la nivelul ţesuturilor traumatizate de actul chirurgical sau traumatic, a unor cantităţi masive de fibrinolizokinază care duce la o fibrinoliză intensă (37; 88).

APLICAŢIILE ÎN PRACTICĂ ALE NOILOR DATE ASUPRA COAGULĂRII

Progresele realizate în ultimii douăzeci de ani în domeniul clarificării mecanismului coagulării, precum şi descoperirea unor întregi serii de factori coagulanţi şi anticoagulanţi, s-au

dovedit a fi extrem de importante pentru practica medicală.

În primul rînd, aceste lucrări au permis o clasificare justă a sindromelor hemoragipare şi, în raport cu cunoaşterea patogeniei acestor sindrome, s-a putut elabora o terapeutică adecvată (plasmă sau globulină antihemofilică în hemofilii, soluţii de trombină ca tratament local, vitamina K în hipoprotrombinemii etc.).

Dar, în afară de aceasta, numeroase alte sectoare ale patologiei au beneficiat de descoperirile făcute în domeniul coagulării şi vom aminti aci doar pe cele mai importante:

Tratamentul sindromelor trombotice şi al flebitelor a intrat într-o eră nouă o dată cu introducerea în terapeutica lor a heparinei şi a preparatelor cu acţiune dicumarolică (111). Recent, C. T. Nicolau şi H. Leiba au făcut o largă trecere în revistă a diferitelor aspecte ale acestei terapeutici (104).

O atenţie specială s-a acordat utilizării anticoagulantelor în infarctul miocardic, unde acest tratament a dus la o scădere considerabilă a mortalităţii şi a complicaţiilor tromboembolice (16 ; 73). În prezent, în terapeutica sindromelor coronariene, anticoagulantele nu se utilizează ca tratament numai după apariţia infarctului. Bazaţi pe acţiunea heparinei, de dispersie a lipidelor plasmatice, unii autori au preconizat administrarea heparinei pe termen lung ca terapeutică profilactică în ateroscleroză, în general, şi în ateroscleroza coronariană, în special (27).

Pe de altă parte, recent, Owren, bazat pe lucrările lui Duguid, Crawford etc. (care au arătat că fenomenele aterosclerotice se datoresc iniţial unor mici tromboze parietale, care apoi se organizează fibros şi pot suferi şi o degenerescenţă grăsoasă, ducînd astfel la aspectul tipic de leziune aterosclerotică), încearcă să facă tratamentul profilactic al aterosclerozei coronariene prin administrarea de lungă durată (ani de zile) a unor doze mici de dicumarol (108). Owren prezintă o statistică pe un mare număr de asemenea bolnavi şi subliniază efectele favorabile obţinute cu această terapeutică.

Mai trebuie amintită, tot în cadrul aplicărilor practice, utilizarea probelor de coagulare pentru investigaţia funcţiei hepatice, lucru deosebit de important, avînd în vedere că probele hepatice utilizate în mod curent nu sînt satisfăcătoare (32 ; 118 ; 143), precum şi utilizarea anticoagulanţilor în chirurgia cardiacă şi vasculară.

Progresele realizate în domeniul coagulării sînt un exemplu tipic de îmbinare rodnică între teorie şi practică, progresele tehnice ducînd la noi cuceriri teoretice, iar acestea permiţînd

elaborarea premiselor teoretice pentru noi tehnici. Bineînțeles că stadiul atins astăzi în domeniul cunoașterii intime a procesului coagulării și hemostazei nu este decît o etapă care nu este definitivă. Multe aspecte ale fiziologiei și patologiei coagulării sînt încă nelămurite sau controversate și numeroase probleme de practică sînt încă nesoluționate satisfăcător. Amploarea lucrărilor întreprinse astăzi peste tot pentru studiul acestor probleme ne îndreptățește să credem că descoperiri noi vor îmbogăți în curînd cunoștințele noastre în acest domeniu.

CAPITOLUL al II-lea

BAZELE TEORETICE ALE UTILIZĂRII TESTELOR DE COAGULARE PENTRU APRECIEREA FUNCȚIEI HEPATICE

Încă din fiziologia clasică se cunoștea legătura dintre ficat și coagulare. Ficatul era considerat ca locul exclusiv de sinteză a fibrinogenului (64). Datorită acestui lucru, dozarea fibrinogenului a fost propusă ca test funcțional hepatic și utilizat multă vreme ca atare. Însă în ultimul timp numeroase lucrări au demonstrat că fibrinogenul este sintetizat de sistemul reticulo-histiocitar, ficatul participînd la acest proces, dar nu exclusiv ci în măsura în care reprezintă un sector important al sistemului reticulo-histiocitar. După Chevalier (39), ficatul produce aproximativ 50 % din cantitatea de fibrinogen.

Această concepție a fost întărită de o serie de observații clinice și experimentale. Astfel, este bine stabilit faptul că în bolile infecțioase (în care se produce o excitare a sistemului reticulo-histiocitar) se observă hiperfibrinemii importante care pot atinge chiar 8—10 g ‰. Warner și Brinkhous au obținut creșterea fibrinogenului, producînd abcese aseptice cu terebentină (152). Pe de altă parte, în metastazele generalizate ale măduvei oaselor (cînd deci un sector important al sistemului reticulo-histiocitar este afectat) se observă deseori fibrinopenii, lucru semnalat recent la noi de Brauner (31) și în străinătate de Bennicke (20). Investigația ficatului în cazurile de afibrinemii și fibrinopenii congenitale a arătat că acesta era indemn (31).

În plus, trebuie ținut seama că nu orice scădere a fibrinogenului se datorește unei produceri insuficiente, ci deseori unei fibrinolize patologice. Toate aceste date au dus la concluzia că nivelul fibrinogenului din sînge poate varia în raport cu

multipli factori extrahepatici și că deci fibrinogenemia nu este un indicator fidel al funcției hepatice. P. Croizat și R. Blanc au întreprins un studiu sistematic al acestei probleme și au ajuns la concluzia că fibrinogenul este scăzut doar în insuficiența hepatică avansată (sub 2‰); în insuficiențele hepatice medii sau incipiente, fibrinogenul nu este scăzut, ci mai curînd crescut — variază între 3,7 și 4,5‰ — (45). La concluzii relativ asemănătoare a ajuns și Iagnov (70). Aceste rezultate au fost confirmate și de Koller (80). În urma acestor constatări, dozarea fibrinogenului pentru explorarea funcției hepatice este considerată drept un test puțin sensibil.

ORIGINEA HEPATICĂ A UNOR FACTORI CE INTERVIN ÎN COAGULARE

O dată cu dezvoltarea cercetărilor privind coagularea și cu descoperirea de noi factori de coagulare, una dintre primele noțiuni ce s-a impus a fost originea hepatică a protrombinei, proconvertinei și proaccelerinei, de unde interesul de a utiliza determinarea lor pentru investigarea funcției hepatice.

Protrombina. Originea hepatică a protrombinei a fost dovedită experimental pentru prima dată de Warner și Brinkhous în 1935 (152). Acești autori au observat că la cîinii la care se produceau leziuni hepatice prin intoxicații cu cloroform sau fosfor, protrombina scădea în 10—15 ore pînă sub 10% față de nivelul inițial și apoi se menținea scăzută multă vreme; ea începea să crească paralel cu procesele de regenerare a parenchimului hepatic. Scăderea atît de marcată a protrombinei în urma leziunii hepatice, menținerea ei scăzută atît timp cît persistau leziunile hepatice și revenirea ei la normal paralel cu refacerea parenchimului hepatic demonstrează în mod ilustrativ originea exclusiv hepatică a protrombinei; de altfel, autorii au observat un paralelism strîns între gravitatea atingerii celulelor parenchimatoase hepatice și gradul hipoprotrombinemiei. Spre deosebire de fibrinogen, protrombina nu crește în procesele ce se însoțesc de iritația sistemului reticulo-histiocitar și nici în procesele supurative experimentale (152). Pe de altă parte, blocarea experimentală a sistemului reticulo-histiocitar nu duce la modificări ale protrombinei (85). O serie de alți autori au confirmat originea exclusiv hepatică a protrombinei.

Astfel, Quick arată că la cîine, simpla anestezie cloroformică prelungită duce la scăderea protrombinei sub 5% (123). Munro, iar apoi Mann și colaboratorii, arată că la cîine, după

hepatectomie protrombina scade după 18—24 ore pînă sub 5% (92). Cazal a studiat relațiile dintre protrombină și alterațiile histologice ale ficatului stabilite prin puncție bioptică și a confirmat că frecvent, în alterațiile hepatice protrombina este scăzută (35). Recent, Lash și Roka au făcut studii cu mitocondrii de celule hepatice incubate, arătînd că acestea posedă proprietatea de a sintetiza protrombina sub influența vitaminei K; cu mitocondrii de celule provenite din alte organe nu s-a obținut acest rezultat (83).

Aceste date solid stabilite experimental au fost confirmate și de date clinice care indică scăderea frecventă a protrombinei în afecțiunile hepatice. Totuși, unii autori, și în special Jurgens, au susținut că protrombina poate fi sintetizată cu titlu accesoriu și de sistemul reticulo-histiocitar, în special în măduva osoasă; dar, așa cum s-a arătat la Congresul internațional de hepatologie din 1951 (63), aceste date sînt disparate și neconfirmate și astăzi se admite în general originea exclusiv hepatică a protrombinei.

Dovada absolută a acestui fapt a fost adusă recent prin experiențe făcute cu substanțe dicumarolice marcate cu un atom radioactiv.

Injectîndu-se intravenos dicumarol radioactiv la animale de experiență, s-a observat că după cîteva minute întreaga cantitate de dicumarol a fost fixată exclusiv în ficat, radioactivitatea înregistrîndu-se doar la acest nivel.

Hipoprotrombinemia variază în timp paralel cu intensitatea radioactivității din regiunea hepatică. Durata mai lungă sau mai scurtă a hipoprotrombinemiei obținute cu diferite substanțe de tip dicumarolic se explică prin metabolizarea mai rapidă sau mai lentă a substanței respective în ficat.

Cu o doză mare de dicumarol se obține scăderea protrombinei pînă la 0 și cum unicul loc de acțiune al dicumarolului este ficatul, originea exclusiv hepatică a protrombinei este evidentă. Acest lucru este extrem de important pentru valabilitatea considerării timpului de protrombină ca test funcțional hepatic.

O serie de date în legătură cu fiziopatologia protrombinei confirmă această concluzie. Quick și Collentine au produs la cîini o carență de vitamină K printr-o colecisto-nefrostomie (bila trecînd din căile biliare direct în rinichi, vitamina K nu se mai poate resorbi, datorită lipsei acizilor biliari din intestin). În aceste condiții s-a observat o scădere a protrombinemiei care revenea la valori normale în urma administrării parenterale a vitaminei K. Dozele extrem de mici de vitamină K suficiente pentru normalizarea protrombinemiei (100 γ vitamină K_1 la un cîine de 14 kg) arată că vitamina K nu intră în compoziția



moleculei de protrombină, ci intervine doar printr-un mecanism enzimatic, jucînd rolul de coenzimă a apoenzimei hepatice care catalizează sinteza protrombinei (89).

Prin descoperirea intervenției absolut necesare a vitaminei K în sinteza protrombinei s-a clarificat mecanismul multor stări hemoragice în care se găsea o hipoprotrombinemie fără să fie vorba de o deficiență hepatică (icter mecanic, sprue etc.). În aceste stări aportul parenteral de vitamină K corectează hipoprotrombinemia. În schimb, în hipoprotrombinemiile produse experimental prin lezarea țesutului hepatic, aportul de vitamină K nu corectează hipoprotrombinemia, ceea ce este încă o dovadă a originii exclusiv hepatice a protrombinei, deoarece, dacă protrombina s-ar putea sintetiza și la nivelul altor țesuturi sau organe, sub influența aportului masiv de vitamină K, ar trebui să se corecteze și hipoprotrombinemiile produse prin leziunile hepatice. Pentru a diferenția tocmai hipoprotrombinemiile datorite unui deficit în aportul de vitamină K la ficat de hipoprotrombinemiile datorite unei sinteze deficitare a acesteia prin lezarea funcției hepatice, Koller a propus dozarea protrombinei înainte și după administrarea parenterală în doze mari a vitaminei K; în prima categorie de hipoprotrombinemii, timpul de protrombină se normalizează; în cea de a doua categorie nu se normalizează.

În afară de vitamina K conținută în alimente (vitamina K_1), s-a mai demonstrat existența unei vitamine K de origine endogenă sintetizată de flora intestinală, în special de colibacili (vitamina K_2); în acest mod se explică hipoprotrombinemiile observate la nou-născuții care au o floră intestinală foarte săracă și în cazurile de tratamente intensive cu antibiotice cu spectru larg (aureomicină, teramicină, cloromicetină) care produc o aseptizare a intestinului. Astăzi se întrebuințează în terapeutică o serie de compuși sintetici cu acțiune și compoziție chimică asemănătoare vitaminei K_1 și K_2; acești compuși conțin un nucleu naftochinonic de care se pare că este legată acțiunea antihemoragică a acestor substanțe.

Introducerea recentă în terapeutică a compușilor dicumarolici a permis izolarea unei a treia categorii de hipoprotrombinemii: se știe că derivații dicumarolici acționează ca o antivitamină K; datorită asemănării compoziției lor chimice, ei intră în competiție cu vitamina K, substituindu-i-se la nivelul apoenzimei hepatice și blocînd în acest fel acțiunea vitaminei. Prin aceasta sinteza protrombinei este împiedicată apărînd o hipoprotrombinemie marcată. De aceea, utilizarea nejudicioasă a acestor compuși poate duce la hemoragii grave (hrănirea anima-

lelor cu trifoi alterat care conţine derivaţi ai dicumarolului duce la apariţia unui sindrom hemoragic la acestea). Salicilatul de sodiu, PAS şi alţi derivaţi salicilici au o acţiune antiprotrombinică, deşi mult mai moderată, printr-un mecanism similar (63 ; 123).

S-au mai descris în literatură cîteva cazuri excepţionale de hipoprotrombinemii congenitale familiale nelegate de nici o deficienţă hepatică sau carenţă a vitaminei K. Mecanismul acestor sindrome nu este clarificat ; după unii ar fi vorba de o deficienţă congenitală a factorilor enzimatici care concurează la sinteza protrombinei ; după alţii, este vorba de stabilirea unui echilibru anormal între protrombinoformaţie şi protrombinodistrucţie (care se produce la nivelul plămînilor) ; acest echilibru este reglat de un centru nervos (63). După Quick (122) ar fi vorba, nu de o hipoprotrombinemie veritabilă, ci de fixarea unui inhibitor pe un eventual precursor al protrombinei.

Se deosebesc următoarele categorii de hipoprotrombinemii :

1. prin aport insuficient de vitamină K la ficat	**— ictere mecanice** **— tulburări de resorbţie intestinală** **— melena nou-născuţilor** **— tratamente cu antibiotice cu sferă largă de activitate**
2. prin concurenţa acţiunii vitaminei K	**— tratament cu dicumarol** **— tratament cu salicilat**
3. prin insuficienţă hepatică	
4. congenitale.	

Aceasta înseamnă că în practică, în afara tratamentului cu dicumarol sau salicilat şi în lipsa unor circumstanţe în care se pot produce tulburări ale metabolismului sau ale circuitului vitaminei K în organism şi — lăsînd la o parte excepţionalele cazuri congenitale — o scădere a protrombinei trădează existenţa unei atingeri a funcţiei hepatice.



Proconvertina. Hepatectomia la cîine este urmată de scăderea, nu numai a protrombinei, ci şi a proconvertinei şi a proaccelerinei (92). Cel mai rapid s-a observat că scade proconvertina. Jurgens (77) a ajuns la rezultate similare. Owren (106) şi Koller confirmă şi ei originea hepatică a proconvertinei prin observaţii clinice. Experienţele cu dicumarol radioactiv pledează şi ele în acest sens. De asemenea Lash, prin experienţele cu mitocondrii provenite din celule hepatice incubate, găseşte că acestea, în afara acţiunii lor de sinteză a protrombinei, sintetizează şi proconvertina ; mitocondriile celulelor provenite din alte organe nu pot sintetiza proconvertina. În experienţele în

care se realizează o anastomoză colecisto-renală și se provoacă deci tulburări în resorbția vitaminei K se observă și o puternică scădere a proconvertinei. Pe baza acestor date s-a stabilit că proconvertina, ca și protrombina, este sintetizată exclusiv în ficat printr-un mecanism probabil asemănător cu cel al sintezei protrombinei în care intervine și vitamina K.

Proconvertina prezintă un mare interes clinic, deoarece în deficiențele funcției hepatice, în avitaminozele K și în tratamentul cu dicumarol se modifică mai precoce și mai puternic decît ceilalți factori de coagulare sintetizați de ficat. De aceea, timpul de proconvertină este un test mult mai precis și mai fin decît timpul de protrombină, atît în ceea ce privește aprecierea funcției hepatice, cît și controlul tratamentului cu derivați dicumarolici (6; 7; 79; 106).

Ca și în cazul protrombinei, se cunosc în literatură cazuri excepționale (patru cazuri) de hipoproconvertinemii congenitale în afara oricărei deficiențe hepatice sau tulburări a circuitului vitaminei K (18; 67). Creșterea t.c. la nou-născuți, ca și melena *neonatorum*, se datorește unui deficit mixt de protrombină și proconvertină, datorit probabil unui deficit în vitamină K_2 rezultat în urma florei intestinale sărace.

Clasificarea hipoproconvertinemiilor este identică cu clasificarea hipoprotrombinemiilor:

1. hipoproconvertinemii prin aport insuficient de vitamină K la ficat;
2. hipoproconvertinemii prin concurența acțiunii vitaminei K;
3. hipoproconvertinemii prin insuficiență hepatică;
4. hipoproconvertinemii congenitale.

În genere, toate hipoproconvertinemiile — cu excepția celor congenitale — sînt însoțite de o hipoprotrombinemie; acest lucru se explică prin faptul că ambii factori au un loc și un mecanism de sinteză identic.



Proaccelerina. În ceea ce privește proaccelerina, și ea este sintetizată de ficat — după cum au arătat experiențele cu hepatectomie și intoxicație cu fosfor la cîini — deși nu s-a demonstrat originea exclusiv hepatică a acestui factor, acest lucru fiind încă controversat. Există unele date care ar pleda împotriva originii exclusiv hepatice a proaccelerinei; astfel, în tratamentul cu fosfor radioactiv care lezează predominant țesutul hematopoetic, dar nu și ficatul, s-a constatat scăderea proaccelerinei, pe cînd protrombina și proconvertina au rămas nemodificate (112). De asemenea, ceea ce diferențiază proaccelerina de

protrombină și proconvertină este faptul că sinteza ei nu este dependentă de vitamina K și nu este influențată de dicumarol (85 ; 138). Totuși, unii autori susțin că proaccelerina ar fi sintetizată exclusiv de ficat (7), iar Jacques susține că sinteza proaccelerinei este dependentă de vitamina K (74). Oricum ar fi, s-a dovedit că în afecțiunile hepatice grave, proaccelerina scade (138).

Ca și în cazul celorlalți doi factori, s-au descris cazuri rare de hipoproaccelerinemii congenitale, denumite parahemofilii. Primele cazuri au fost descrise de Owren și de autorul sovietic Abezgauz (2 ; 3).

Se deosebesc următoarele categorii de hipoaccelerinemii :

1. hipoaccelerinemii congenitale (parahemofilii) ;
2. hipoaccelerinemii dobîndite care traduc de obicei un deficit hepatic sau reacții alergice.

AVANTAJELE DOZĂRII ACESTOR FACTORI FAȚĂ DE TIMPUL QUICK

Demonstrarea originii exclusiv hepatice a protrombinei și a proconvertinei, precum și a originii hepatice a proaccelerinei, a determinat autorul să utilizeze dozarea în plasmă a acestor factori pentru investigația funcției hepatice. La scurt timp după ce Quick a pus la punct timpul său de protrombină, acest test a fost utilizat ca probă funcțională hepatică. Spre deosebire de o serie de alte probe funcționale hepatice care sînt nespecifice, timpul Quick are marele avantaj de a fi specific ; în afara tulburărilor metabolismului vitaminei K, orice scădere a protrombinei indică o leziune hepatică. În această privință toți autorii sînt de acord (4 ; 35 ; 45 ; 46), iar acad. Tareev consideră timpul de protrombină ca cel mai specific test hepatic. În schimb s-a observat că timpul Quick nu este un test sensibil, el este pozitiv doar în leziunile mai avansate ale ficatului ; în deficitul funcțional hepatic moderat de multe ori timpul Quick nu este modificat. La aceste concluzii au ajuns o serie de autori care au studiat sistematic problema. Astfel, Cazal, cercetînd relațiile dintre timpul Quick și alterațiile histologice ale ficatului studiate prin puncție bioptică, arată că în ciroze, hipoprotrombinemia este moderată, lipsind în formele incipiente, și că în hepatitele acute doar în 40–50 % din cazuri se găsește o scădere a timpului Quick (35). White găsește și el un timp Quick crescut doar la 53 % dintre hepaticii studiați. Croizat (45) observă de asemenea că în insuficiențele hepatice moderate, timpul Quick este deseori



normal, el fiind găsit scăzut constant doar în insuficiențele hepatice manifeste.

Această sensibilitate redusă a timpului Quick se explică printr-o serie de detalii ce țin de o tehnică necorespunzătoare. O serie de autori, printre care și Shapiro, au propus executarea timpului Quick cu plasmă diluată; în acest mod proba devine într-adevăr mult mai sensibilă. Explicația acestui fenomen este următoarea: dacă reprezentăm pe un sistem de coordonate

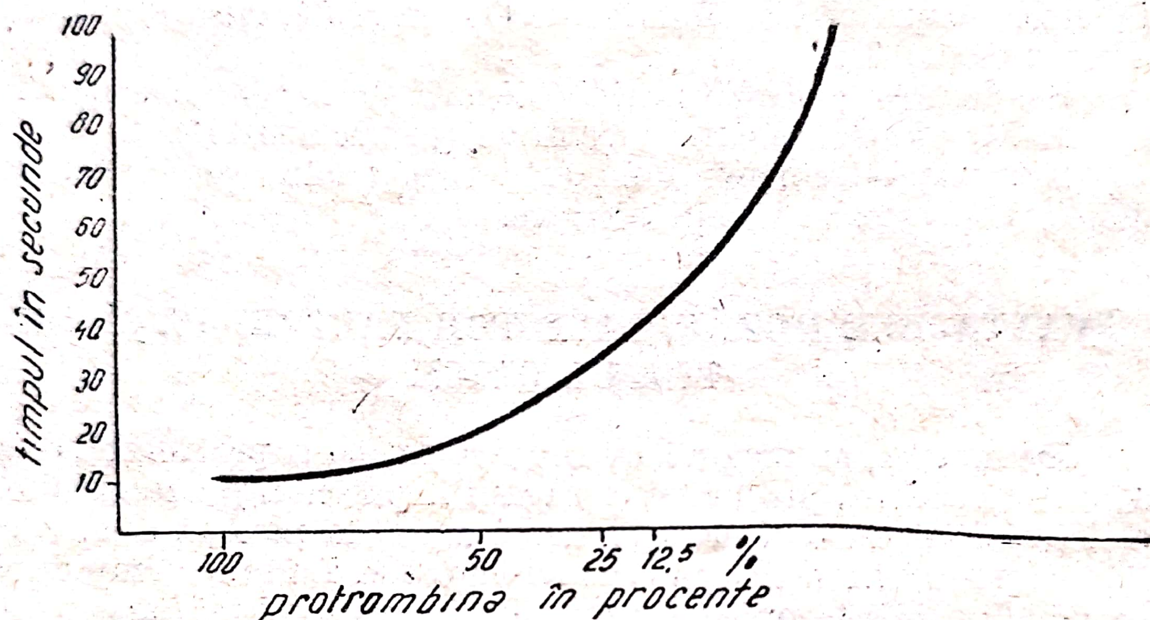


Fig. 4. — **Variația timpului de protrombină în funcție de nivelul protrombinei din plasmă.**

cantitatea de protrombină (în procente față de cantitatea normală considerată 100%) pe abscisă și timpul în secunde pe ordonată și unim „timpii" găsiți pentru diferitele valori ale protrombinei, obținem o hiperbolă echilaterală.

Observăm că pentru variațiile protrombinei între 100 și 50%, variațiile „timpului" respectiv sînt minime, de ordinul a 1—2—3 secunde și deci practic greu detectabile; așa se explică de ce în leziunile hepatice moderate, unde și funcția protrombinoformatoare suferă puțin, timpul Quick nu este găsit modificat. În schimb, pentru variațiile chiar mici ale protrombinei sub valorile de 50%, se obțin mari diferențe ale „timpilor" respectivi.

În consecință, prin diluția plasmei, timpul Quick se sensibilizează mult, deoarece variațiile protrombinei sînt deplasate din zona modificărilor greu de pus în evidență în zona modificărilor ușor de pus în evidență. Cu această tehnică Shapiro

găsește modificări ale timpului Quick la 90% din hepaticii studiați (35). Diluția plasmei 1/8 sau 1/10 în soluție cloruro-sodică izotonică sau apă distilată prezintă însă dezavantajul de a duce și la diluția fibrinogenului și a altor factori din plasmă, ceea ce ar putea să aibă repercusiuni asupra timpului de coagulare al sistemului respectiv, independent de variațiile protrombinei. În tehnicile utilizate în această lucrare, acest inconvenient se înlătură, plasma cercetată fiind diluată în plasmă proaspătă adsorbită pe fosfat tricalcic (această plasmă adsorbită este complet deprotrombinizată, în schimb este o sursă bogată în fibrinogen și alți factori de coagulare).

Unii autori au imaginat și o altă modalitate de a sensibiliza timpul Quick : pentru a pune în evidență o tulburare discretă a funcției hepatice care nu duce spontan la scăderea timpului Quick, dar la care menținerea protrombinemiei, deși normală, este totuși precară din cauza scăderii capacității de rezervă a ficatului, se administrează o doză mică de dicumarol ; se obține o scădere a protrombinei, care, la indivizii cu ficatul indemn, dispare după 48 de ore ; dar la bolnavii cu o deficiență discretă a funcției hepatice, hipoprotrombinemia postdicumarolică se menține mai multe zile. Această probă propusă de Kaulla în 1943 a fost reluată și modificată de o serie de autori : Della Santa, Saracbazy și Inceman etc.

În consecință, s-a căutat prin diferite procedee să se mărească sensibilitatea timpului Quick. Trebuie să subliniem însă că timpul Quick nu este de fapt un timp de protrombină, ci este în funcție de trei factori : protrombină, proconvertină și proaccelerină. În 1934, cînd Quick a pus la punct această metodă, care se bazează pe principiul punerii în exces a tuturor factorilor de coagulare, cu excepția factorului cercetat, se cunoșteau doar cei patru factori clasici ai coagulării (fibrinogen, protrombină, tromboplastină și calciu) ; se credea deci că într-un sistem în care există fibrinogen, tromboplastină și calciu în exces, timpul de coagulare variază exclusiv în funcție de cantitatea de protrombină (timpul Quick se face adăugînd plasmei de cercetat calciu și tromboplastină, fibrinogenul fiind conținut în exces în însăși plasma de cercetat). Dar în urma descoperirii proconvertinei și proaccelerinei a devenit evident că timpul Quick este în funcție, nu numai de protrombină, ci și de proconvertină și proaccelerină și că variațiile timpului Quick depind de variațiile tuturor acestor trei factori. În urma acestui fapt s-a impus necesitatea de a se găsi tehnici mai fine de determinare a fiecăruia dintre acești factori în parte ; într-un capitol ulterior vom expune pe larg aceste tehnici ; amintim aci doar că aceste

tehnici se bazează tot pe principiul punerii în exces a tuturor factorilor coagulării, minus factorul cercetat.

Studiindu-se separat în leziunile hepatice experimentale timpul de protrombină, timpul de proconvertină și timpul de proaccelerină, s-a constatat că acești factori nu scad proporțional; primul care scade este proconvertina, apoi protrombina și la urmă proaccelerina. De aici rezultă că timpul Quick este o tehnică mai puțin sensibilă decît, bunăoară, timpul de proconvertină, pentru că în această tehnică scăderile precoce ale preconvertinei sînt în parte mascate prin menținerea normală a protrombinei, și în special a proaccelerinei.

Koller, Allagille și Witte au fost primii autori care, în 1953, au făcut studii clinice în acest sens, ajungînd la rezultate similare: la bolnavii cu afecțiuni hepatice ei au observat că cel mai sensibil la deficiențele funcției hepatice este timpul de proconvertină, apoi cel de protrombină și la urmă timpul de proaccelerină (6; 7; 153). În cercetările proprii făcute pe aproximativ 150 de bolnavi — care vor fi expuse pe larg ulterior — am putut observa același lucru, timpul de proconvertină fiind mai constant și mai intens modificat în afecțiunile hepatice. În foarte rarele cazuri de bolnavi cu afecțiuni hepatice susceptibile de a se însoți de insuficiență hepatică, dar la care testele de coagulare inclusiv timpul de proconvertină au fost negative, am imaginat și pus în practică pentru prima dată un test nou: testul hipoproconvertinemiei provocate, în care se face timpul de proconvertină după o sensibilizare anterioară a bolnavului cu pelentan; acest test se bazează pe același principiu ca și testul hipoprotrombinemiei provocate a lui Kaulla dar — în măsura în care timpul de proconvertină este mai sensibil decît timpul Quick — și testul hipoproconvertinemiei provocate s-a dovedit a fi mai sensibil decît testul lui Kaulla. Credem că acest test nou pe care îl propunem este deosebit de prețios pentru a detecta deficiențe funcționale discrete și latente, nedepistabile prin celelalte tehnici de coagulare.

Trebuie subliniat că progresele realizate în privința dozării factorilor de coagulare s-au dovedit foarte utile și în alte domenii decît studiul funcției hepatice sau izolarea de diateze hemoragice noi. Astfel, în trecut numeroși autori au semnalat incidente în cursul tratamentului cu preparate dicumarolice, deși bolnavii respectivi au fost urmăriți tot timpul, timpul Quick menținîndu-se deasupra liniei de securitate (10—15%). Explicația acestui fenomen a fost găsită abia după izolarea și punerea la punct a tehnicii de dozare a proconvertinei; s-a observat că în cursul tratamentelor cu dicumarol, proconvertina scade mai

precoce și mai intens decît protrombina (19 ; 80 ; 106 ; 133). În consecință, pentru urmărirea tratamentului cu dicumarol, urmărirea timpului de proconvertină sau a timpului de protrombină-proconvertină este mult mai fidelă și utilă decît urmărirea timpului Quick. Recent, Owren (108) a arătat că, tratînd timp îndelungat cu dicumarol peste 700 de bolnavi aterosclerotici și conducînd posologia după aceste tehnici, nu a înregistrat nici un caz de hemoragie gravă imputabilă tratamentului.

De asemenea, s-a observat că în sindromele tromboembolice tot proconvertina este factorul care crește cel mai precoce și cel mai intens și că în sarcină, creșterea coagulabilității sîngelui este datorită în special proconvertinei (80 ; 89). Rezultă de aici marea importanță pe care această tehnică o are pentru investigarea și urmărirea tuturor acestor cazuri.



Am trecut pînă acum în revistă importanța pe care ar avea-o sau nu pentru aprecierea funcției hepatice determinarea fibrinogenului, protrombinei, proaccelerinei și proconvertinei.

Ar mai rămîne deci — pentru a fi completi în ceea ce privește studiul comportării factorilor plasmatici ai coagulării în raport cu deficitul funcției hepatice — să studiem și factorii plasmatici tromboplastinici. Unii autori au susținut originea hepatică a tromboplastinogenilor. Totuși, faptul că la hemofilici unde există un deficit pronunțat de tromboplastinogen *A* sau *B*, nu există semne de deficit hepatic, ar constitui un argument împotriva acestui punct de vedere ; în acest sens există și unele lucrări experimentale : Nolf și Adant (105) au arătat că la cîini hepatectomizați, după o injecție cu peptonă, tromboplastina plasmatică crește mult ; aceste experiențe demonstrează deci originea extrahepatică a acestor factori.

În prezenta lucrare am întreprins pentru prima dată un studiu sistematic al comportării factorilor tromboplastinici plasmatici la hepatici prin testul consumării protrombinei ; concluziile noastre sînt în consens cu datele experimentale citate anterior ; într-adevăr, noi n-am găsit la hepatici scăderea nivelului tromboplastinei plasmatice. Se pare că dacă originea extrahepatică a tromboplastinogenului *A* și *B* este un fapt recunoscut în genere, în ceea ce privește factorul tromboplastinic *C*, recent izolat, acesta ar fi sintetizat de ficat tot prin influența acțiunii vitaminei K. Koller, în afara hemofiliei *C*, sindrom congenital datorit deficitului în tromboplastinogen *C*, a găsit acest factor scăzut și în afecțiuni hepatice, carențe de vitamină K și tratamente cu dicumarol (80).

precoce şi mai intens decît protrombina (19 ; 80 ; 106 ; 133). În consecinţă, pentru urmărirea tratamentului cu dicumarol, urmărirea timpului de proconvertină sau a timpului de protrombină-proconvertină este mult mai fidelă şi utilă decît urmărirea timpului Quick. Recent, Owren (108) a arătat că, tratînd timp îndelungat cu dicumarol peste 700 de bolnavi aterosclerotici şi conducînd posologia după aceste tehnici, nu a înregistrat nici un caz de hemoragie gravă imputabilă tratamentului.

De asemenea, s-a observat că în sindromele tromboembolice tot proconvertina este factorul care creşte cel mai precoce şi cel mai intens şi că în sarcină, creşterea coagulabilităţii sîngelui este datorită în special proconvertinei (80 ; 89). Rezultă de aici marea importanţă pe care această tehnică o are pentru investigarea şi urmărirea tuturor acestor cazuri.



Am trecut pînă acum în revistă importanţa pe care ar avea-o sau nu pentru aprecierea funcţiei hepatice determinarea fibrinogenului, protrombinei, proaccelerinei şi proconvertinei.

Ar mai rămîne deci — pentru a fi completi în ceea ce priveşte studiul comportării factorilor plasmatici ai coagulării în raport cu deficitul funcţiei hepatice — să studiem şi factorii plasmatici tromboplastinici. Unii autori au susţinut originea hepatică a tromboplastinogenilor. Totuşi, faptul că la hemofilici unde există un deficit pronunţat de tromboplastinogen *A* sau *B*, nu există semne de deficit hepatic, ar constitui un argument împotriva acestui punct de vedere ; în acest sens există şi unele lucrări experimentale : Nolf şi Adant (105) au arătat că la cîini hepatectomizaţi, după o injecţie cu peptonă, tromboplastina plasmatică creşte mult ; aceste experienţe demonstrează deci originea extrahepatică a acestor factori.

În prezenta lucrare am întreprins pentru prima dată un studiu sistematic al comportării factorilor tromboplastinici plasmatici la hepatici prin testul consumării protrombinei ; concluziile noastre sînt în consens cu datele experimentale citate anterior ; într-adevăr, noi n-am găsit la hepatici scăderea nivelului tromboplastinei plasmatice. Se pare că dacă originea extrahepatică a tromboplastinogenului *A* şi *B* este un fapt recunoscut în genere, în ceea ce priveşte factorul tromboplastinic *C*, recent izolat, acesta ar fi sintetizat de ficat tot prin influenţa acţiunii vitaminei K. Koller, în afara hemofiliei *C*, sindrom congenital datorit deficitului în tromboplastinogen *C*, a găsit acest factor scăzut şi în afecţiuni hepatice, carenţe de vitamină K şi tratamente cu dicumarol (80).

CAPITOLUL al III-lea

VALOAREA TESTELOR DE COAGULARE CA PROBE FUNCȚIONALE HEPATICE

CARACTERISTICILE UNUI TEST HEPATIC SPECIFIC

Ficatul este un organ greu de investigat din punct de vedere funcțional și însuși marele număr de metode propuse în acest scop indică dificultatea problemei. Această dificultate se datorește complexității numeroaselor funcții ale ficatului, precum și faptului că în cursul afecțiunilor hepatice, între funcțiile hepatice nu există un paralelism, ceea ce impune explorarea ficatului prin teste multiple care se adresează diferitelor sale funcții.

Dificultățile investigării funcționale a ficatului rezidă în următoarele patru categorii de fapte:

a) interrelația funcțională a ficatului cu alte organe și sisteme;

b) complexitatea diferită a funcțiilor hepatice;

c) vulnerabilitatea diferită a diverselor funcții hepatice în legătură cu natura agentului nociv;

d) marea capacitate de rezervă și de regenerare a ficatului.

a) Se știe că ficatul este un fel de „laborator" al organismului care intervine în metabolismul celor mai importante categorii de substanțe. Dar în cadrul tuturor acestor procese metabolice ficatul, deși joacă un rol important, nu este factorul exclusiv. Pentru îndeplinirea acestor funcții, ficatul intră în interacțiune cu o serie de alte sisteme și organe, în special cu sistemul reticulo-histiocitar, glandele endocrine etc., toate aceste procese fiind reglate la un nivel superior de sistemul nervos central. Deci, funcția metabolică respectivă nu este funcția exclusivă a ficatului, ci rezultanta interacțiunii între ficat și o serie de alte sisteme reglatoare (Tareev-144).

De aici, în aprecierea funcţiei hepatice pot rezulta două categorii de erori, fie că ficatul este deficitar, dar supleerea de către celelalte componente ale sistemului reglator respectiv nu permite depistarea deficienţei funcţiei hepatice, fie că un deficit într-un sector extrahepatic al mecanismului de reglare al metabolismului substanţei respective este pus pe seama ficatului, deşi acesta este normal, şi atunci se conclude în mod greşit la existenţa unui deficit funcţional hepatic. Vom da cîteva exemple :

Se ştie că în insuficienţa hepatică prin deficitul de stocaj şi eventual de punere în libertate a factorului antianemic se observă apariţia unei macrocitoze periferice şi unele modificări ale structurii cromatinei nucleilor eritroblaştilor din măduvă. Aceste modificări hematologice au fost propuse ca test funcţional hepatic; dar aceleaşi modificări şi chiar mai intense se pot observa într-o serie întreagă de alte eventualităţi patologice legate de celelalte sectoare ce intervin în metabolismul şi circuitul factorului antianemic (atrofia mucoasei gastrice, tulburări de resorbţie intestinală, carenţe vitaminice din grupul B_2 etc.) şi în cursul cărora ficatul este cu totul normal.

Serinele sînt sintetizate exclusiv de ficat şi de aceea scăderea lor este considerată ca semn de deficienţă hepatică şi utilizat ca atare; totuşi, nivelul serinemiei este în funcţie şi de o serie de alţi factori : permeabilitatea capilară, funcţia renală, aportul protidic alimentar, resorbţia la nivelul intestinului; toţi aceşti factori pot determina şi ei o scădere a serinelor, fără ca ficatul să prezinte vreo deficienţă funcţională.

În alte cazuri, deficienţa ficatului nu poate fi pusă în evidenţă datorită supleării acestui deficit prin funcţia compensatoare a celorlalte sectoare ce intervin în reglarea funcţiei respective; astfel, se ştie că fibrinogenul este în mare parte sintetizat în ficat, iar în rest de sistemul reticulo-histiocitar. Totuşi, în deficienţele hepatice moderate nu se observă scăderea fibrinogenului, deoarece sistemul reticulo-histiocitar supleează carenţa ficatului în acest domeniu şi de aceea nivelul fibrinogenului nu poate indica fidel starea funcţiei hepatice.

Rezultă de aici că prima condiţie pe care trebuie s-o îndeplinească un test funcţional hepatic ideal este să se bazeze pe urmărirea unei substanţe sintetizate exclusiv de ficat şi în al cărui metabolism să nu intervină pe cît posibil alţi factori. După cum am arătat în capitolul anterior, testele de coagulare îndeplinesc această condiţie. Din cele spuse mai sus rezultă deci că asinergismul observat în cursul afecţiunilor hepatice între diferitele funcţii ale ficatului se datoreşte în parte faptului că

funcțiile hepatice pot fi suplinite de restul organismului în grade diferite.

b) Un alt factor care intervine în apariția acestui asinergism este complexitatea mai mare sau mai mică a funcției respective; desigur că în cazul unei leziuni oarecare nu toate funcțiile ficatului vor suferi în același grad; primele care vor fi afectate vor fi tocmai funcțiile cele mai complexe care în același timp sînt și cele mai vulnerabile; sub acest aspect asinergismul se explică prin comportarea diferită a funcției hepatice la agentul nociv în raport cu complexitatea lor. În consecință, o a doua condiție pe care trebuie s-o îndeplinească un test funcțional hepatic este să exploreze una dintre funcțiile complexe ale ficatului, pentru a putea astfel decela deficiențele incipiente ale acestei funcții: spre exemplu, sinteza moleculelor de α-globuline (protrombina, proconvertina) este un proces care necesită un echipament enzimatic variat; de aceea, timpul de protrombină sau timpul de proconvertină va fi modificat precoce în insuficiența hepatică incipientă; în schimb, testul toleranței la aminoacizi, care se bazează pe funcția de dezaminare a ficatului — proces relativ simplu — devine pozitiv abia în fazele mai avansate ale insuficienței hepatice.

c) În ceea ce privește o serie de organe importante, indiferent de natura agentului nociv care le lezează, modalitatea lor reacțională va fi identică; astfel, indiferent de natura noxei care lezează rinichiul (infecție, obstacol mecanic, toxină), rinichiul lezat va reacționa uniform, pierzîndu-și într-un grad mai mare sau mai mic capacitatea de a elimina o urină concentrată; indiferent de cauza ce impune miocardului o supramuncă (hipertensiunea arterială, defect valvular, scleroză pulmonară), acesta reacționează uniform, dilatîndu-se și hipertrofiindu-se.

In privința ficatului, însă, care-și îndeplinește multiplele sale funcții în special prin sisteme enzimatice variate și complexe, reacția la diferiții agenți nocivi nu va fi uniformă, deoarece vulnerabilitatea diferitelor sisteme enzimatice la diversele noxe poate fi diferită. Astfel se explică de ce în unele afecțiuni hepatice sînt lezate predominant anumite funcții hepatice, altele fiind mai puțin atinse, în timp ce în alte afecțiuni hepatice profilul funcțiilor lezate este diferit; astfel, în cirozele alcoolice se observă o deficiență importantă a funcțiilor de eliminare, în timp ce funcțiile legate de metabolismul glucidic sînt doar ușor alterate; în schimb, în hepatitele acute, tulburările funcționale sînt inverse (113).

De aceea, o a treia condiție pe care trebuie s-o îndeplinească un test funcțional hepatic bun este să fie pe cît posibil

universal, adică funcţia pe care o explorează să fie lezată în cît mai multe din principalele procese patologice ale ficatului întîlnite în clinică. Şi în această privinţă testele de coagulare corespund, ele fiind găsite pozitive, atît în leziunile toxice (experimentale sau clinice), cît şi în hepatitele acute şi cronice (6; 7; 92; 153).

d) În fine, o altă cauză care face atît de dificilă explorarea funcţională a ficatului, este marea capacitate de rezervă şi de regenerare a parenchimului hepatic. Datorită acestui fapt, o serie de leziuni hepatice localizate (neoplasme, chisturi, gome) pot evolua fără un deficit funcţional hepatic decelabil clinic sau prin examene de laborator. În aceste cazuri, de multe ori chiar şi puncţia bioptică nu este concludentă dacă nu cade într-o zonă lezată. De aceea, în domeniul afecţiunilor hepatice, mai mult poate decît în alte capitole de medicină internă, coroborarea datelor de laborator cu examenul clinic este deosebit de valoroasă.

CRITICA PRINCIPALELOR TESTE HEPATICE UTILIZATE ÎN PRACTICĂ

Pentru a stabili locul pe care testele de coagulare trebuie să-l ocupe în complexul posibilităţilor de explorare funcţională a ficatului, vom face cîteva consideraţii critice asupra celor mai uzitate probe funcţionale hepatice, fără a avea însă intenţia de a prezenta o trecere completă în revistă a tuturor posibilităţilor de explorare a ficatului.

Cele mai uzitate sînt testele de disproteinemie legate de metabolismul substanţelor proteice; această problemă a fost recent studiată în literatura medicală romînă de Iagnov (70) şi de Mihăiescu (97). Se ştie că unele dintre aceste substanţe sînt sintetizate exclusiv de ficat (serinele şi α-globulinele), în timp ce β-globulinele, γ-globulinele şi fibrinogenul sînt sintetizate de sistemul reticulo-histiocitar, ficatul intervenind în sinteza lor în măsura în care reprezintă un sector important al acestui sistem.

Toate testele de disproteinemie se bazează pe precipitarea β-globulinelor şi în special a γ-globulinelor; în raport cu factorul care determină precipitarea, ele se împart în trei categorii:

— precipitare printr-un electrolit (Takata-Ara, Gross, Weltmann, sulfat de cadmiu)

— precipitare printr-un coloid electronegativ (aur coloidal, cefalincolesterol)

— precipitare printr-o substanţă organică (timol).

Toate aceste teste sînt pozitive atunci cînd β-şi în special γ-globulinele sînt crescute. Acest fapt se observă într-o serie întreagă de modalităţi patologice foarte frecvent întîlnite, dintre care afecţiunile hepatice reprezintă doar o minoritate de cazuri.

Testele de disproteinemie sînt pozitive în următoarele afecţiuni :

1. Afecţiunile inflamatorii (infecţioase) acute şi cronice, lucru uşor de înţeles, avîndu-se în vedere că anticorpii sînt γ-globuline modificate.

2. Tumori maligne şi boli de sistem ; aici disproteinemia se explică prin elaborarea de proteine patologice (plasmocitom), prin produse de necroză proteice eliberate din tumoare şi prin fenomenele inflamatorii supraadăugate, toate acestea ducînd la tulburarea echilibrului proteic. În afecţiunile maligne, testele de disproteinemie sînt pozitive, după unii autori (97) în 70% din cazuri.

3. În pierderile de proteine. În sindromele nefrotice se produce o pierdere masivă de serine. Avînd în vedere că între serinele şi globulinele plasmatice există un echilibru necesar menţinerii presiunii coloidosmotice a sîngelui, la scăderea serinelor se produce o creştere compensatoare a globulinelor şi astfel testele de disproteinemie devin pozitive.

4. În carenţele proteice de origine alimentară sau prin tulburări de resorbţie se produce o hiposerinemie cu o hiperglobulinemie compensatoare, ceea ce antrenează pozitivarea testelor de disproteinemie.

5. În afecţiunile hepatice. În insuficienţa hepatică, testele de disproteinemie sînt pozitive. Acest lucru se explică, după cum a arătat Iagnov şi colaboratorii (70), prin două mecanisme :

a) serinele fiind sintetizate exclusiv de ficat, în insuficienţa hepatică se produce o hiposerinemie ; în mod compensator cresc globulinele β şi γ ;

b) în afecţiunile hepatice apar deseori anticorpi (γ-globuline) în cantităţi mari ; aceşti anticorpi apar, fie din cauza naturii infecţioase a afecţiunii hepatice respective, fie din cauza dezintegrării ţesutului hepatic ale cărui proteine legate de agentul sau toxina microbiană respectivă pot declanşa apariţia de anticorpi.

Deci, aceste teste nu sînt specifice alterării funcţiei hepatice. Valoarea lor în studiul funcţiei hepatice, care este totuşi departe de a fi neglijabilă, se datoreşte unei mari sensibilităţi, care însă nici ea nu este absolută. Recent la noi, Bruckner şi Suckmanski au pus în evidenţă acest lucru pe o statistică importantă

(32). În hepatitele acute acești autori au găsit probele de disproteinemie (inclusiv timolul reputat a fi sensibil în hepatitele acute) pozitive doar în aproximativ 70—80% din cazuri; în ciroze, însă, testele de disproteinemie au fost pozitive aproape în toate cazurile; în schimb, aceste probe au fost găsite pozitive și în afecțiunile extrahepatice în proporție de peste 40% din cazuri, ceea ce demonstrează totala lor nespecificitate. Trebuie subliniat că timolul a fost găsit pozitiv doar în 4% din cazurile de afecțiuni extrahepatice, acest test avînd deci o specificitate mai mare decît celelalte teste de disproteinemie. Popper și colaboratorii (118), studiind probele de disproteinemie la bolnavii cu tuberculoză pulmonară evolutivă, au găsit aceste teste pozitive în peste 60% din cazuri; acești autori subliniază însă că la aceiași bolnavi testele de coagulare au fost găsite în genere negative.

Spre deosebire de γ- și β-globuline, α-globulinele și serinele sînt sintetizate exclusiv de ficat; de aceea testele raportate la aceste substanțe sînt probe funcționale hepatice mai specifice; în ceea ce privește serinele, deoarece în metabolismul și circuitul lor în organism intervin multipli factori extrahepatici, valoarea determinării lor diminuă foarte mult.

În schimb determinarea protrombinei și a proconvertinei, ambele făcînd parte din grupul α-globulinelor, îndeplinesc condițiile unor teste hepatice valabile, deoarece:

1. sînt sintetizate exclusiv de ficat;
2. sinteza moleculei lor globulinice este un proces complex, greu de executat și de aceea vulnerabil la cele mai discrete alterări ale funcției hepatice;
3. sînt probe hepatice universale, fiind găsite pozitive în toate categoriile de leziuni hepatice difuze;
4. nivelul lor în plasmă este foarte mic, deci sinteza lor nu necesită cantități mari de aminoacizi și de aceea ele nu sînt influențate de eventuale carențe alimentare sau tulburări de resorbție;
5. timpul de protrombină și timpul de proconvertină se face în plasmă deci se elimină eventuala intervenție a factorului renal;
6. singurul factor extrahepatic care intervine în menținerea nivelului lor normal este vitamina K, vitamină care catalizează sinteza acestor factori la nivelul celulei hepatice. În cazul unei tulburări în circuitul vitaminei K, acest factor de eroare în aprecierea funcției hepatice poate fi ușor înlăturat prin administrarea parenterală a acesteia.

Datorită îndeplinirii tuturor acestor condiţii, timpul de protrombină şi timpul de proconvertină au toate premisele teoretice care să ne permită să le considerăm drept teste funcţionale fidele, specifice şi sensibile.

În afară de testele de coagulare şi de disproteinemie, au mai fost propuse pentru investigarea ficatului şi alte teste legate de metabolismul substanţelor proteinice. Unul dintre acestea este dozarea fibrinogenului, care însă — din motivele analizate mai sus — nu exprimă fidel evoluţia funcţiei hepatice, fiind găsit pozitiv doar în cazurile de insuficienţă hepatică avansate. Deoarece în ficat se produce dezaminarea acizilor aminaţi, s-au propus o serie de teste care să exploreze tocmai această funcţie (testul toleranţei la aminoacizi, toleranţa la metionină). Aceste teste sînt şi ele pozitive doar în leziunile hepatice avansate, acest lucru explicîndu-se probabil prin aceea că dezaminarea fiind o funcţie simplă de realizat pentru ficat, ea este afectată doar în stadiile mai avansate ale insuficienţei hepatice.

Dintre testele referitoare la metabolismul glucidelor, cel mai valoros, deoarece este specific pentru ficat, este testul galactozuriei provocate. Însă numai rezultatele pozitive au valoare ; un rezultat negativ nu exclude o alterare hepatică, deoarece deseori în hepatitele difuze acute acest test a fost găsit normal (113). Prof. Lupu, în leziunile experimentale provocate la iepuri cu toluendiamină a găsit proba galactozuriei provocate deseori normală.

Pentru studiul funcţiei hepatice s-au mai propus dozarea colesterolului esterificat şi raportul dintre colesterolul esterificat şi colesterolul total (deoarece colesterolul este esterificat în ficat). Acest test este însă influenţat de multiplii factori extrahepatici care intervin în metabolismul colesterolului.

Tulburările privind bilanţul apei în organism, observate deseori în cursul afecţiunilor hepatice, au îndemnat pe unii autori să utilizeze pentru explorarea funcţiei hepatice o serie de teste legate de acest bilanţ ; în genere, în leziunile hepatice se poate pune în evidenţă o opsurie, însă aceasta poate fi întîlnită şi în numeroase alte stări patologice. Iagnov observînd în insuficienţa hepatică o creştere a lichidului extracelular, a propus această metodă pentru explorarea capacităţii funcţionale a ficatului.

Dintre celelalte probe funcţionale hepatice mai amintim :

— proba acidului hipuric, a cărui valoare este însă restrînsă de faptul că sinteza acidului hipuric este tulburată şi în alte eventualităţi patologice în care ficatul e normal (stări edematoase, insuficienţă renală) ;

— probele legate de explorarea funcției de excreție hepatică (bromsulfonftaleină, roz bengal), care sînt specifice dar neutilizabile în ictere, deoarece se bazează pe determinări colorimetrice;

— probe legate de metabolismul pigmenților biliari, dintre care cele mai valoroase sînt urobilinogenuria și bilirubinemia provocată. Iagnov și colaboratorii au propus urmărirea evoluției bilirubinemiei directe și indirecte în hepatita epidemică, căpătînd anumite informații prognostice în raport cu momentul încrucișării acestor curbe.

Se vede deci că din marele număr de teste funcționale hepatice propuse, numărul probelor valoroase este destul de restrîns și că în cadrul acestora din urmă, testele de coagulare ocupă un loc dintre cele mai importante.

Concluzii

1. Marele număr al funcțiilor ficatului, complicata lui interrelație funcțională cu diferite alte sisteme din organism, complexitatea diferită a funcțiilor sale, precum și marea capacitate de rezervă și de regenerare a parenchimului hepatic, fac ca explorarea funcțională a ficatului să fie deosebit de dificilă. De aceea poate mai mult decît în alte domenii, testele funcționale hepatice vor fi totdeauna coroborate și interpretate în raport cu datele clinice cărora trebuie să le fie subordonate.

2. Printre numeroasele teste hepatice propuse, probele de coagulare ocupă un loc central, deoarece sînt sensibile, specifice — nefiind influențate de alți factori extrahepatici — și universal valabile în toate formele de leziuni hepatice difuze.

3. Pentru o explorare completă a ficatului este recomandabil ca, paralel cu testele de coagulare, să se cerceteze și alte aspecte ale activității hepatice; în acest mod se va căpăta o imagine cît mai exactă asupra potențialului funcțional al ficatului.

4. În unele cazuri de leziuni localizate ale ficatului (neoplasme, chisturi etc.), datorită rezervei funcționale compensatoare a țesutului hepatic rămas indemn, deficitul funcției hepatice nu poate fi pus în evidență prin probe funcționale. În aceste cazuri, puncția bioptică este de un mare folos, cu condiția de a fi practicată într-o zonă de parenchim hepatic lezat.

CAPITOLUL al IV-lea

TEHNICILE UTILIZATE

În acest capitol vor fi descrise tehnicile testelor de coagulare care au fost practicate sistematic la 147 de bolnavi cu afecțiuni hepatice și extrahepatice; în total s-au făcut aproape 1 300 de determinări.

În general, tehnicile utilizate sînt cele clasice, dar unele dintre ele au fost modificate, pentru a le putea adapta posibilităților noastre de laborator. În afară de expunerea tehnicilor, se vor reda în acest capitol și o serie de amănunte referitoare la activitatea de laborator, care de obicei nu se găsesc expuse în literatura respectivă, dar a căror cunoaștere este esențială pentru reușita practicării acestor teste.

Testele utilizate au fost:

1. timpul de coagulare al plasmei recalcificate (timpul Howell);
2. timpul Quick;
3. timpul de proaccelerină;
4. timpul de protrombină;
5. timpul de proconvertină;
6. timpul de protrombină-proconvertină;
7. testul consumării protrombinei;
8. testul hipoprotombinemiei și hipoproconvertinemiei provocate.

Principiul majorității acestor teste (timpul Quick, timpul de proaccelerină, timpul de protrombină, timpul de proconvertină, timpul de protrombină-proconvertină) este punerea în exces a tuturor factorilor ce intervin în coagulare, cu excepția factorului studiat. De aceea, pentru executarea acestor teste este necesară prepararea unor surse de factori de coagulare (sursă de fibrinogen, sursă de protrombină etc.).

PREPARAREA REACTIVILOR ȘI A SURSELOR

Aproape toate testele de coagulare (cu excepția testului consumării protrombinei) se determină în plasma subiectului cercetat. Pentru a elimina un eventual factor de variabilitate a rezultatelor, plasma trebuie recoltată și prelevată totdeauna după o tehnică identică.

Prelevarea sîngelui se face cu un ac gros, pentru ca recoltarea să dureze cît mai puțin și sîngele să nu coaguleze în seringă; de asemenea, cu un ac gros se poate preleva mai ușor o cantitate precisă de sînge, aspirația pistonului neantrenînd în acest caz formarea de spumă în seringă.

Sîngele recoltat se introduce imediat într-o eprubetă de hemoliză care conține o soluție de oxalat de sodiu 1,34 %. Proporția dintre sînge și oxalat trebuie să fie de nouă părți sînge și o parte oxalat. De obicei, pentru practicarea tuturor testelor de coagulare este suficientă recoltarea a 4,5 ml sînge la care se adaugă 0,5 ml oxalat de sodiu sau chiar 2,7 ml sînge cu 0,3 ml oxalat de sodiu.

Sîngele se centrifughează 5 minute la 1 500 de ture, după care plasma se decantează. Testele trebuie determinate în primele 4 ore de la recoltarea sîngelui.

Pentru recalcificare se utilizează o soluție de clorură de calciu m/40 — adică o soluție de 0,277 g% ; în practică, această soluție se realizează dizolvînd 0,11 g clorură de calciu anhidră în 40 ml apă distilată.

Prepararea tromboplastinei. Tromboplastina se prepară din creier de iepure. Se sacrifică un iepure sănătos prin provocarea unei embolii gazoase (se introduc 20 ml aer în vena marginală a urechii), apoi se extrage conținutul nervos al cutiei craniene, care se curăță cu multă atenție de meninge și de vase. Cu cît creierul este mai puțin maltratat în timpul scoaterii din cutia craniană, cu atît curățirea meningelor este mai ușoară. Apoi creierul se triturează în mojar cu soluție cloruro-sodică izotonică fenolată 0,5 % în proporție de 1 g creier la 20 ml soluție cloruro-sodică izotonică; într-un prim timp creierul se triturează în mojar pînă la transformarea lui într-o pastă omogenă (ceea ce necesită aproximativ 20 de minute); într-un al doilea timp se adaugă picătură cu picătură soluția cloruro-sodică izotonică rămasă, omogenizîndu-se bine; se păstrează o cantitate mică de soluție cloruro-sodică pentru spălatul filtrului (circa 1/5 din cantitate). Suspensia de creier se filtrează printr-o pîlnie de tifon, resturile mari de creier rămînînd pe tifon; apoi filtrul se spală, pentru a nu pierde eventualele cantități de tromboplastină

rămase inițial pe el. Soluția filtrată se lasă 48 ore la răcitor și apoi se etalonează.

Tromboplastina astfel obținută este etalonată cu 5—10 probe de plasme provenite de la oameni normali; cu aceste plasme se face timpul Quick și se stabilește media rezultatelor obținute, de obicei 12—15 secunde.

Pentru testele de coagulare am întrebuințat tromboplastina calcică, obținută prin amestecarea extemporanee în părți egale a tromboplastinei cu clorura de calciu m/40. În acest fel, pe de o parte, se simplifică tehnica testelor, înlocuind doi timpi ai reacției cu un singur timp, iar pe de alta, obținem rezultate mai exacte eliminînd un eventual factor de eroare, timpul scurs între adăugarea în sistem a tromboplastinei și a clorurii de calciu.

O sursă ideală într-un factor de coagulare oarecare constă dintr-o soluție care să conțină exclusiv factorul respectiv. În ultimul timp o serie de firme au preparat sub formă de pulbere liofilă fibrinogenul, trombina, proconvertina, tromboplastina. Și la noi în țară Centrul de hematologie și transfuzie a preparat fibrinogen și trombină sub formă pură. Noi însă, ca de altfel majoritatea autorilor din străinătate, am utilizat surse preparate din plasmă. Aceste surse nu sînt însă pure, ele conținînd uneori, pe lîngă factorul respectiv, și alți factori de coagulare; cum însă testele de coagulare sînt teste în care în orice caz toți factorii coagulării sînt puși în exces, cu excepția factorului studiat, acest lucru nu aduce nici un prejudiciu reacției, *cu condiția ca sursa utilizată să nu conțină de loc factorul de coagulare ce urmează să fie studiat.*

Spre exemplu, pentru determinarea proconvertinei (timpul de proconvertină) se utilizează drept sursă de fibrinogen și de proaccelerină plasma umană proaspătă adsorbită pe fosfat tricalcic; aceasta, în afară de fibrinogen și de proaccelerină, mai conține și factorii tromboplastinici plasmatici, însă acest lucru nu aduce nici un prejudiciu, deoarece în orice caz în acest test trebuie să punem și tromboplastină în exces, lucru realizat prin adăugarea de tromboplastină preparată din creier de iepure.

Sursa de fibrinogen și proaccelerină. Pentru prepararea sursei de fibrinogen și de proaccelerină se utilizează proprietatea fosfatului tricalcic (sau a sulfatului de bariu) de a adsorbi protrombină și proconvertină; în acest mod plasma adsorbită își pierde întreaga cantitate de protrombină și proconvertină. În plasmă rămîn fibrinogenul, proaccelerina, precum și tromboplastinogenii *A*, *B* și *C*.

Fosfatul tricalcic se utilizează în soluție m/10, care se prepară astfel: se amestecă părți egale de clorură de calciu anhidră

$66^0/_{00}$ şi fosfat trisodic $158^0/_{00}$. Se agită puternic şi se aduce soluţia la un pH = 7, adăugîndu-se, după caz, acid clorhidric m/10 sau hidrat de sodiu m/10. Se lasă soluţia liniştit pînă se depune un sediment albicios şi se decantează lichidul de deasupra, adăugîndu-se apoi apă distilată cu un pH neutru pînă la volumul iniţial. Se repetă această operaţie de cîteva ori. Ceea ce este important, este menţinerea soluţiei la pH 7; învechirea soluţiei de fosfat tricalcic poate duce la modificări discrete ale pH-ului, care trebuie însă corectate după tehnica arătată mai sus; deci, soluţiei de fosfat tricalcic trebuie să i se controleze periodic pH-ul.

Pentru prepararea plasmei adsorbite, raportul dintre fosfatul tricalcic şi plasmă este de o parte fosfat şi 11½ părţi plasmă. De obicei în practică am utilizat 0,4 ml fosfat tricalcic şi 4,6 ml plasmă. Prepararea plasmei adsorbite cuprinde următorii timpi:

— se pun într-o eprubetă de centrifugă 0,4 ml fosfat tricalcic şi se adaugă 4,6 ml apă cu pH neutru. Se agită pînă la obţinerea unei soluţii omogene, apoi se centrifughează 5 minute la 1 500 de ture;

— se decantează lichidul supernatant şi peste sedimentul albicios, format pe fundul eprubetei, se adaugă 4,6 ml plasmă. Se amestecă energic cu un bastonaş de sticlă timp de 5 minute, căutînd să se obţină un contact cît mai intim între plasmă şi particulele de fosfat tricalcic;

— se centrifughează din nou 10 minute la 2 500 de ture şi se observă formarea unui sediment albicios pe fundul eprubetei. Se decantează plasma şi se repetă centrifugarea după aceeaşi tehnică (10 minute la 2 500 de ture) de atîtea ori pînă nu se mai observă pe fundul eprubetei de centrifugare nici un sediment albicios, fie el ori cît de mic. De obicei, pentru aceasta sînt necesare două sau trei perioade de centrifugare. Nerespectarea acestei reguli va duce la erori, deoarece chiar cantităţile mici de fosfat tricalcic rămase în plasma adsorbită vor falsifica rezultatele testelor, prelungind timpul de coagulare în sistemul respectiv, producînd o oarecare adsorbţie de protrombină şi proconvertină chiar în cursul executării testului. În literatură se menţionează ca plasma amestecată cu fosfatul tricalcic să fie centrifugată doar o singură dată timp de 10 minute. În acest fel am procedat şi noi la început, dar, observînd uneori rezultate neaşteptat de lungi şi căutînd cauza de eroare, am constatat că plasma adsorbită centrifugată doar după metoda standard este deseori un factor de eroare care poate fi corectat prin centrifugare repetată. Deci, cînd se prepară o plasmă adsorbită este

indispensabil să se controleze ca întreaga cantitate de fosfat tricalcic să fie îndepărtată; contrar, se pot produce erori grave.

O altă precauţie este aceea de a controla dacă plasma adsorbită este complet deprotrombinizată şi deproconvertinizată. Pentru aceasta la 0,2 ml plasmă adsorbită se adaugă 0,4 ml tromboplastină calcică (adică se face cu plasma adsorbită un timp Quick); plasma trebuie să rămînă incoagulabilă (dacă în plasmă au rămas cantităţi de protrombină, se va produce coagularea); în practică, dacă plasma nu coagulează după 2—3 minute, o putem socoti complet deprotrombinizată.

Plasma astfel tratată şi testată reprezintă o sursă de fibrinogen şi de proaccelerină şi, în afară de aceasta, conţine şi factorii tromboplastinici plasmatici, fiind complet lipsită de proconvertină şi protrombină; deci, plasma adsorbită poate fi utilizată pentru determinarea timpului de protrombină şi a timpului de proconvertină. Plasma adsorbită trebuie întrebuinţată în primele ore de la preparare. Dacă se păstrează la —30°, poate fi utilizată un timp îndelungat.

În general, toţi reactivii preparaţi din plasma proaspătă trebuie păstraţi la —30° (sub formă congelată), fiind redizolvaţi în momentul utilizării; acest procedeu permite ca reactivii să fie utilizaţi timp îndelungat. Conservarea lor doar la 0° (cum este cazul cu frigiderele obişnuite) le scurtează mult perioada de utilizare.

Sursa de proconvertină. Sursa de proconvertină este serul uman învechit. Se ştie că, spre deosebire de protrombină şi de proaccelerină, după coagulare proconvertina se găseşte în ser în cantităţi mari şi poate persista acolo timp de cîteva săptămîni.

Pentru prepararea unei surse de proconvertină se prelevă sînge de la un individ normal şi se adaugă imediat (înainte ca sîngele să fi coagulat) tromboplastină în proporţie de 3 %. În practică se recoltează 20 ml sînge care se introduc imediat după recoltare într-o eprubetă care conţine 0,6 ml tromboplastină; se agită uşor pentru a produce un amestec omogen şi apoi se lasă sîngele să coaguleze. După şase ore se centrifughează 10 minute la 1 500 de ture, pentru a separa serul şi a îndepărta urmele de tromboplastină; serul se decantează şi i se adaugă oxalat de sodiu 1,34 % în proporţie de o parte oxalat pentru nouă părţi ser. Se păstrează astfel zece zile la 0° şi apoi se poate utiliza.

În mod normal, după coagularea spontană în ser rămîne o cantitate mică de protrombină; *adăugarea de tromboplastină imediat după recoltarea sîngelui face însă ca întreaga cantitate de protrombină să fie consumată în cursul coagulării.* Dispariţia

completă a protrombinei din acest ser poate fi controlată făcînd cu acest ser un fel de test al consumării protrombinei: la 0,2 ml ser se adaugă 0,2 ml tromboplastină și 0,2 ml clorură de calciu; se lasă să stea 1 minut la 37° și apoi se adaugă 0,2 ml sursă de fibrinogen. Dacă serul conține protrombină, aceasta se va transforma, sub influența tromboplastinei și a calciului, în trombină, iar în timpul al II-lea al reacției, după adăugarea fibrinogenului, se va produce coagularea; lipsa apariției coagulării în acest sistem indică deprotrombinizarea completă a serului învechit, ceea ce permite utilizarea lui drept sursă de proconvertină.

În acest ser învechit, în afară de proconvertină, se mai găsesc și tromboplastinogenii *B* și *C*, lucru care nu împiedică însă utilizarea acestui ser ca sursă de proconvertină în testele în care în orice caz se pune tromboplastină în exces (cum este cazul cu t. protr.).

Sursa de protrombină. Pentru a determina timpul de proconvertină, este necesară, printre altele, și o sursă de protrombină. Prepararea unei surse de protrombină este una dintre cele mai dificile probleme ale unui laborator care se ocupă cu studiul coagulării.

Dificultatea constă în separarea proconvertinei (care trebuie îndepărtată) de protrombină. Majoritatea metodelor de îndepărtare a proconvertinei duc în același timp și la îndepărtarea protrombinei. Astfel, prin tratarea plasmei cu substanțe chimice (fosfat tricalcic, sulfat de bariu) se adsorb ambii factori; de asemenea, prin filtrarea plasmei prin filtre EK Seitz (filtre de azbest 50%) sînt reținuți pe filtre ambii factori. Owren a reușit în 1951 (106) să separe protrombina de proconvertină prin filtrarea plasmei de bou pe filtre de azbest 20%; printr-o asemenea filtrare, făcută cu o anumită viteză pe filtru se reține toată cantitatea de proconvertină și aproximativ 70% din cantitatea de protrombină. Această tehnică a permis punerea la punct a timpului de proconvertină. Toți autorii care au utilizat apoi timpul de proconvertină — Koller (79), Witte (153), Allagille (6) și Soulier (131) — au utilizat tehnica originală a lui Owren. La început am încercat și noi obținerea sursei de protrombină, prin filtrarea plasmei de bou pe filtre de azbest 20% (filtre Seitz K_5), însă plasma de bou, chiar oxalatată, dacă este ținută mai multe zile, are o puternică tendință de precipitare (precipită fibrinogenul probabil prin modificări de ordin fizic). Autorii străini, pentru a împiedica precipitarea plasmei de bou, păstrează această plasmă la —30°. Neavînd la dispoziție un frigider care să permită obținerea unei temperaturi atît de scăzute, plasma de bou filtrată a precipitat în repetate rînduri,

devenind neutilizabilă. Acest fapt ne-a obligat să modificăm tehnica originală căutînd s-o adaptăm posibilităților pe care le avem la dispoziție. Știind că plasma umană poate fi păstrată mai mult timp chiar la 0° fără să se precipite, pentru obținerea sursei de protrombină, am încercat să utilizăm plasmă umană. Filtrînd însă plasma umană cu viteza de filtrare indicată de autori pentru filtrarea plasmei de bou (aproximativ 10 picături pe minut cu filtre de 6 cm diametru), nu am obținut rezultatul dorit, deoarece cu plasma umană o asemenea filtrare duce la oprirea pe filtrul de azbest a proconvertinei, dar și a întregii cantități de protrombină. După mai multe tatonări am stabilit că pentru plasma umană, filtrarea pe filtrele K_5 trebuie făcută cu o viteză mai mare (aproximativ 40—60 de picături pe minut cu filtre de 6 cm diametru). Prin această tehnică, aproximativ 20% din protrombină trece în filtrat, obținîndu-se astfel o sursă de protrombină lipsită complet de proconvertină. O filtrare mai rapidă permite trecerea unor cantități de proconvertină în filtrat.

Prepararea plasmei lipsită de proaccelerină. Pentru determinarea timpului de proaccelerină este necesară o sursă care să conțină toți factorii coagulării, cu excepția proaccelerinei. Acest reactiv este reprezentat de plasma umană oxalatată învechită. Se știe că proaccelerina este labilă, ea dispărînd rapid din plasma învechită.

Pentru prepararea acestui reactiv se recoltează sînge pe oxalat de sodiu 1,34% în proporția obișnuită, se centrifughează și se decantează plasma care este păstrată 15 zile la 0°. În acest timp întreaga cantitate de proaccelerină dispare din plasmă, ceea ce o face utilizabilă pentru timpul de proaccelerină.

TEHNICA TESTELOR CERCETATE

1. **Timpul de coagulare al plasmei recalcificate.** Acest test exprimă coagulabilitatea globală a plasmei și este în funcție, atît de factorii plasmatici, cît și de factorii trombocitari. Plasma obținută după tehnica indicată mai sus (recoltată pe oxalat de sodiu 1,34% în proporție de 9/1 și apoi centrifugată 5 minute la 1 500 de ture) conține, atît factorii plasmatici ai coagulării, cît și factorii trombocitari puși în libertate prin dezintegrarea trombocitelor datorită contactului cu o suprafață de sticlă.

Tehnica: într-o eprubetă de hemoliză ținută la 37° se introduc 0,2 ml plasmă + 0,2 ml clorură de calciu.

Se ține la baia de apă la 37°; se notează timpul scurs de la adăugatea calciului și pînă la apariția primelor filamente de

fibrină; în mod normal, timpul de coagulare este de 45^s-2^m și 30^s.

2. **Timpul Quick.** Timpul Quick este prototipul testelor de determinare a unui factor de coagulare care se bazează pe principiul punerii în exces a tuturor celorlalți factori de coagulare; în acest mod, variațiile timpului de coagulare al sistemului respectiv sînt exclusiv în funcție de factorul cercetat.

În acest test se pun în exces tromboplastină și calciu, fibrinogenul fiind conținut în exces în însăși plasma de testat (deoarece plasma este utilizată într-o cantitate relativ mare față de cantitățile de tromboplastină și de clorură de calciu, și anume în părți egale).

Acest „timp" este în funcție de cantitatea de protrombină, proconvertină și proaccelerină din plasma cercetată și de aceea — după cum am mai arătat — denumirea de „timp de protrombină" este improprie.

Tehnica: într-o eprubetă de hemoliză ținută la 37° se introduc 0,1 ml plasmă + 0,2 ml tromboplastină calcică.

Se cronometrează timpul trecut pînă la apariția primelor filamente de fibrină. În mod normal se găsesc $12-15^s$. Trebuie subliniat că, atît plasma, cît și tromboplastina calcică trebuie aduse înainte de executarea testului la temperatura de 37° (trebuie ținute la baia de apă); eprubeta în care se face timpul Quick trebuie ținută și în cursul reacției la 37°, la baia de apă.

Rezultatele obținute în mod obișnuit ($12-15^s$) pot varia, deoarece tromboplastinele nestandardizate preparate din creier de iepure după tehnica indicată mai sus pot prezenta mici variații în activitatea lor tromboplastinică; cu unele tromboplastine mai active se obțin la normal rezultate de $10-12^s$, iar cu altele, mai puțin active, $15-16^s$. De aceea, pentru aprecierea rezultatelor obținute trebuie să ne referim totdeauna la valorile găsite la martorul normal.

Rezultatele timpului Quick pot fi exprimate în două feluri: ori exprimăm rezultatul obținut în procente de protrombină (socotind că timpul normal pentru tromboplastina respectivă — spre exemplu 14^s — corespunde la 100% protrombină și stabilind „timpurile" care corespund la diluții succesive ale plasmei normale, 75%, 50%, 25% etc.), ori exprimăm rezultatele în secunde, indicînd în paranteză și valoarea obținută la martorul normal. Noi am preferat cea de a doua modalitate, din motive pe care le vom expune mai jos.

Timpul de proaccelerină. Din momentul în care s-au descoperit proaccelerina și proconvertina și a devenit clar că timpul

Quick nu este un timp de protrombină, ci un timp de protrombină-proconvertină-proaccelerină, cercetătorii au fost preocupați să pună la punct metode prin care să se poată cerceta fiecare dintre acești factori în parte. Principiul acestor teste este identic cu cel care stă la baza timpului Quick, adică punerea în exces a tuturor factorilor de coagulare, cu excepția factorului studiat.

Tehnica timpului de proaccelerină a fost elaborată în 1945 de Quick și Owren.

Plasma se prelevă după aceeași metodă ca și la timpul Quick și se diluează 1/10 în apă cu pH neutru (sau într-o soluție-tampon de veronal). La această plasmă diluată se adaugă plasmă umană învechită, preparată după metoda indicată mai sus, care conține toți factorii de coagulare plasmatici, cu excepția proaccelerinei, care, fiind labilă, dispare din plasmă în cîteva zile (alungirea timpului Quick a plasmei conservate se datorește tocmai scăderii și apoi dispariției proaccelerinei din plasmă). Apoi se adaugă tromboplastină calcică și se cronometrează timpul scurs pînă la apariția primelor filamente de fibrină. Toți reactivii sînt ținuți înainte și în timpul reacției la baia de apă la 37°.

Tehnica: într-o eprubetă de hemoliză ținută la 37° se introduc:

0,1 ml plasmă de cercetat diluată 1/10
0,1 ml plasmă învechită
0,2 ml tromboplastină calcică.

Pentru a surprinde apariția primelor filamente de fibrină, se utilizează o oglindă concavă de microscop sau orice altă lentilă, deoarece în acest test, ca de altfel în toate celelalte teste în care plasma cercetată este diluată, coagularea nu se mai produce brusc, așa cum se întîmplă la timpul Quick, ci mult mai lent și progresiv.

Valorile normale ale timpului de proaccelerină variază între 20 și 30 de secunde; această variație este în funcție, atît de tromboplastina utilizată, cît și de conținutul în fibrinogen și în alți factori ai plasmei învechite. Tocmai de aceea, pentru exprimarea rezultatelor acestui „timp" — ca și pentru timpul de proconvertină și timpul de protrombină, unde intervin mai mulți reactivi preparați biologic și nestandardizați, care pot prezenta o serie de variații — rezultatele nu se pot exprima în procente în raport cu etalonarea anterioară; pentru exprimarea corectă a rezultatelor în procente ar fi fost necesară, în afară de etalonarea tromboplastinei și de etalonarea unei serii de alți reactivi (sursă de fibrinogen, sursă de protrombină etc.), dintre



care unii preparaţi extemporaneu, ceea ce ar fi necesitat repetarea etalonărilor la fiecare serie de experienţe. De altfel, şi autorii străini care s-au ocupat de aceste probleme (6 ; 153 ; 131) exprimă rezultatele acestor teste tot în secunde, indicînd şi valorile găsite la martorul normal. Abia de foarte curînd, de cînd au apărut preparate standardizate ale factorilor de coagulare sub formă de pulbere liofilă, a devenit posibilă exprimarea rezultatelor în procente, prin etalonarea acestor preparate standardizate. La noi, utilizîndu-se încă reactivi nestandardizaţi, am fost nevoiţi să exprimăm rezultatele în secunde în raport cu martorul normal. Acest gen de exprimare a rezultatelor a fost folosit şi pentru timpul Quick în vederea unificării metodei de lucru utilizată în această lucrare.

Timpul de protrombină. Se utilizează plasma de cercetat diluată 1/10 la care se adaugă: ser uman oxalatat învechit (sursă de proconvertină), plasmă adsorbită (sursă de fibrinogen şi de proaccelerină) şi tromboplastină calcică. Deci, sînt puşi în exces toţi factorii coagulării, cu excepţia protrombinei, variaţiile timpului de coagulare obţinut fiind exclusiv în funcţie de cantitatea de protrombină din plasma cercetată. Toţi reactivii sînt ţinuţi înainte şi în timpul reacţiei la baia de apă la 37°.

Tehnica: într-o eprubetă de hemoliză ţinută la 37° se introduc:

0,1 ml plasmă de cercetat diluată 1/10
0,1 ml plasmă adsorbită
0,05 ml ser învechit
0,2 ml tromboplastină calcică.

Rezultatul se apreciază după momentul în care apar primele filamente de fibrină decelate cu ajutorul unei oglinzi concave. Valorile normale variază între 25 şi 35 de secunde.

Timpul de proconvertină. Plasma de cercetat este diluată 1/10 şi i se adaugă plasmă adsorbită (sursă de fibrinogen şi proaccelerină), plasmă filtrată pe filtre de azbest 20% (sursă de protrombină) şi tromboplastină calcică. Toţi reactivii sînt ţinuţi înainte şi în timpul reacţiei la 37° la baia de apă. După cum am mai arătat, tehnica noastră este modificată faţă de cea clasică, utilizîndu-se ca sursă de protrombină plasmă de om, şi nu plasmă de bou.

Tehnica: într-o eprubetă de hemoliză ţinută la 37° se introduc:

0,1 ml plasmă de cercetat diluată 1/10
0,1 ml plasmă adsorbită
0,1 ml plasmă filtrată
0,2 ml tromboplastină calcică.

Valorile obținute la normal variază între 28 și 45 de secunde.

Timpul de protrombină-proconvertină. Protrombina și proconvertina — după cum am arătat — au multe asemănări în privința locului lor de origine, mecanismului lor de sinteză și întregului lor circuit în organisme. De aceea, în unele stări patologice (insuficiență hepatică, tulburarea resorbției vitaminei K) sau terapeutice (tratament cu dicumarol sau salicilat), ambii factori prezintă variații relativ paralele; din aceste motive s-a elaborat o metodă care să permită aprecierea nivelului ambilor factori. Testul respectiv, denumit timp de protrombină-proconvertină, s-a dovedit de un real folos, atît în investigarea funcției hepatice, cît mai ales în urmărirea tratamentului cu anticoagulante. Urmărirea tratamentului cu preparate dicumarolice prin acest test a permis evitarea accidentelor hemoragice (observate cînd tratamentul se făcea sub controlul timpului Quick), deoarece scăderea mai intensă și mai precoce a proconvertinei sub influența dicumarolului, este mai ușor decelată cu această tehnică decît cu timpul Quick.

Tehnica: într-o eprubetă de hemoliză ținută la 37° se introduc:

0,1 ml plasmă de cercetat diluată 1/10

0,1 ml plasmă adsorbită (sursă de fibrinogen și proaccelerină)

0,2 ml tromboplastină calcică.

Reacția se petrece la 37°, la baia de apă.

Valorile normale variază între 25 și 40 de secunde.

Acest test ușor de executat trebuie — după părerea noastră — să înlocuiască în mod obligatoriu timpul Quick în urmărirea tratamentului cu preparate dicumarolice.

Testul consumării protrombinei. La bolnavii investigați de noi, factorii tromboplastinici plasmatice au fost cercetați indirect prin testul consumării protrombinei, deoarece, neavînd la dispoziție silicon, nu am putut face testul generării tromboplastinei, deși ultimul permite un studiu direct și mult mai fin al factorilor tromboplastinici.

Principiul acestui test este pe scurt următorul: în mod normal, în cursul coagulării se consumă 80% din cantitatea de protrombină, în ser rămînînd o cantitate mică (20%). Adăugîndu-i-se acestui ser mai întîi tromboplastină (ceea ce duce la transformarea protrombinei existente în ser în trombină) și apoi fibrinogen, după aproximativ 1—2 minute se produce coagularea. Dacă subiectul, al cărui sînge îl cercetăm, prezintă

un deficit în factori tromboplastinici; consumarea de protrombină în cursul coagulării spontane va fi deficitară și de aceea în ser, după coagulare, va rămîne o cantitate mai mare de protrombină. Adăugînd acestui ser tromboplastină și apoi fibrinogen, se obține un timp de coagulare mai scurt. Deci valorile mai scurte ale acestui test indică un deficit în factorii tromboplastinici; valori mai lungi se întîlnesc de obicei în hipoprotrombinemii, cînd în ser rămîne mai puțină protrombină decît în mod normal. Dacă se găsește un consum deficitar de protrombină, se poate preciza și dacă acest lucru este urmarea unui deficit în tromboplastină trombocitară (cum se întîmplă în trombopenii și trombopatii) sau în factorii tromboplastinici plasmatici (cum se întîmplă în hemofilii). Adăugînd sîngelui bolnavului înainte de coagulare, fie plasmă normală, fie extract de trombocite și observînd în care dintre aceste cazuri apare corectarea consumării protrombinei, putem aprecia care dintre factorii tromboplastinici este în cauză.

Tehnica: într-o eprubetă de hemoliză ținută la 37° se introduc:

la 0,1 ml ser (decantat la 4 ore după recoltarea sîngelui) se adaugă 0,1 ml tromboplastină; se ține 1 minut la baia de apă la 37°, iar apoi se adaugă 0,1 ml sursă de fibrinogen (plasmă adsorbită).

Se notează timpul de coagulare obținut.

Valorile normale variază între 45 de secunde și 3 minute.

Testul hipoprotrombinemiei și hipoproconvertinemiei provocate. Dacă timpul Quick este normal, o serie de autori au propus sensibilizarea acestui test prin administrarea anterioară a unei doze de dicumarol. La indivizii normali, după o scădere discretă și de scurtă durată, timpul Quick revine la normal în 48 de ore. În caz de deficiență, chiar latentă, a funcției hepatice, prin acest test se pot obține rezultate pozitive.

Inspirați de acest test, am propus și practicat pentru prima dată testul hipoproconvertinemiei provocate, determinînd timpul de proconvertină la 48 de ore după administrarea unei doze de 300 mg pelentan. Acest test — indicat în cazurile de deficiențe funcționale hepatice discrete, nedepistabile prin tehnicile de coagulare analizate anterior — evidențiază de multe ori deficiențele funcției hepatice. El este mai sensibil chiar decît testul hipoprotrombinemiei provocate a lui Kaulla, deoarece în genere timpul de proconvertină este mult mai sensibil la deficiențele funcției hepatice decît timpul Quick.

Concluzii

În ceea ce privește tehnicile de coagulare utilizate, ținem să relevăm următoarele:

— în afara timpului de coagulare al plasmei recalcificate și a timpului Quick, care sînt tehnici clasice intrate de mult în uz, am pus la punct la noi în țară o serie de tehnici de coagulare mult mai sensibile;

— în ceea ce privește timpul de proconvertină, am modificat tehnica originală, adaptînd-o posibilităților laboratoarelor noastre;

— pentru decelarea deficiențelor latente ale funcției hepatice, nedecelabile prin celelalte teste de coagulare, propunem un test nou, testul hipoproconvertinemiei provocate, a cărui sensibilitate — în ceea ce privește oglindirea deficienței funcției hepatice — pare a fi mai mare decît a tuturor celorlalte teste de coagulare utilizate pînă în prezent.

CAPITOLUL al V-lea

CERCETĂRI FĂCUTE CU TESTELE DE COAGULARE LA BOLNAVII CU AFECȚIUNI HEPATICE ȘI EXTRAHEPATICE

Cercetările noastre au fost făcute pe 147 de bolnavi, la care s-au făcut aproape 1 300 de determinări.

Bolnavii cercetați au fost împărțiți în următoarele grupe:

bolnavi cu hepatită epidemică	45
bolnavi cu hepatite cronice și ciroze	42
bolnavi cu alte afecțiuni hepatice	15
bolnavi cu afecțiuni extrahepatice	45

Vom expune pe rînd rezultatele obținute la fiecare dintre aceste categorii de bolnavi; pentru a nu îngreuna lectura și urmărirea datelor prezentate în acest capitol, rezumatele foilor de observații, referitoare la toți bolnavii, vor fi redate separat în anexe.

BOLNAVI CU HEPATITĂ EPIDEMICĂ

Toți bolnavii din această categorie au fost internați în Clinica de boli contagioase a Spitalului „Colentina", în timp ce toți bolnavii cu celelalte categorii de afecțiuni au fost internați în Clinica I medicală a Spitalului „Colentina".

La toți bolnavii cu hepatită epidemică studiați, diagnosticul a fost confirmat în mod cert.

Datele și rezultatele obținute la acești bolnavi sînt expuse în tabelul 1. Foile de observație rezumative ale acestor bolnavi sînt prezentate în anexa 1.

Rezultatele sînt redate și grafic într-o serie de scheme. În aceste scheme pe abscisă se reprezintă ziua de boală, iar

pe ordonată valorile „timpului'' obținut în secunde, în funcție de valorile găsite la martorul normal care sînt considerate drept valoarea „O''. Valorile normale variază între —5 și +5^s. Spre exemplu, dacă timpul de proconvertină al unui bolnav a fost de 45^s și la martorul normal s-a găsit un timp de proconvertină de 30^s, rezultatul va fi notat în dreptul valorii +15^s de pe ordonată.

La cei 45 de bolnavi de hepatită epidemică s-au efectuat 71 de serii de determinări.

Vom analiza pe rînd rezultatele obținute cu fiecare dintre cele șapte teste studiate.

a) **Timpul de proconvertină**. Rezultatele sînt expuse în schema alăturată (fig. 5).

O analiză sumară a acestei scheme ne permite să tragem unele concluzii de ordin diagnostic și prognostic.

Valoarea diagnostică. Pe această schemă se observă că, în imensa majoritate a cazurilor, timpul de proconvertină (t. proc.)[1] a fost găsit crescut în prima săptămînă de icter și normal sau chiar scăzut în fazele ulterioare ale bolii. Astfel, din cei 32 de bolnavi cărora li s-au făcut t. proc. în primele șase zile de icter, el a fost găsit pozitiv în 31 de cazuri (97%) și negativ într-un singur caz (3%). Aceste date pun în evidență marea valoare diagnostică a t. proc. în hepatita epidemică. Trebuie relevat că la acești 32 de bolnavi, timpul Quick, clasic determinat simultan cu timpul de proconvertină, a fost găsit negativ în 12 cazuri (37%).

Alagille a arătat că t. proc. este pozitiv chiar cu 10 zile înainte de apariția icterului și se pozitivează înaintea tuturor celorlalte teste.

Valoarea prognostică. Forme benigne. În toate cazurile în care hepatita epidemică a evoluat benign, adică icterul a dispărut în 15—30 de zile, cu restabilirea stării generale, bolnavul fiind considerat clinic vindecat, t. proc. a fost găsit negativ începînd din a doua săptămînă de icter; de multe ori se găseau chiar valori sub normale ale t. proc., ceea ce trădează un efort funcțional supracompensator al celulei hepatice. Trebuie însă să relev că în aproape toate aceste cazuri bolnavii plecau cu probele de disproteinemie încă pozitive; acest lucru se explică prin faptul că probele de disproteinemie sînt și teste de imunitate și că ele nu reflectă fidel starea funcțională a celulei hepatice parenchimatoase, mai

---

[1] În decursul textului, timpul de proconvertină va fi notat cu t. proc.

valorile în secunde față de martorul normal

zona normală

ziua de icter

Fig. 5. — Timpul de proconvertină.

Nr.	Bolnav	Zile după debutul icterului	T. Howell	T. Quick	T. protrombină	T. proaccelerină
				Rezultate exprimate		
1	G. P.	5	1′30″	15/15	45/35	25/24
		10	1′30″	14/14	34/35	21/22
2	I. D.	2	2′20″	16/15	40/28	20/20
3	C. A.	6	1′30″	16/15	43/32	25/24
		10	1′45″	14/14	34/35	21/23
4	I. A.	5	1′10″	20/15	51/31	30/24
		8	1′20″	15/15	35/35	21/22
5	I. St.	4	50″	17/15	55/31	25/24
		7	1′05″	15/15	31/35	19/22
6	A. P.	5	1′40″	17/15	37/31	25/24
		8	1′30″	15/15	30/35	20/22
7	A. S.	5	1′25″	16/15	47/31	30/24
		8	1′25″	13/15	32/35	22/22
8	R. A.	5	1′10″	19/15	47/30	25/24
		9	50″	15/15	29/31	24/24
9	I. Gh.	5	1′50″	16/15	45/30	25/24
		10	1′35″	14/15	28/31	24/24
10	P. S.	12	1′30″	15/15	35/35	26/24
		18	1′20″	14/15	31/31	25/24
11	S. I.	5	1′25″	15/15	40/35	24/24
		8	1′35″	15/15	29/31	24/24
12	G. S.	5	1′50″	15/15	40/35	22/22
13	C. C.	5	1′40″	15/15	29/35	20/22
		10	1′40″	12/15	35/40	28/32
14	P. V.	14	1′10″	15/15	41/40	32/32
15	M. M.	19	1′20″	31/15	190/41	65/32
16	C. I.	5	1′15″	15/15	40/35	22/22
		10	1′	16/16	40/40	30/32
17	M. C.	6	1′50″	18/15	39/35	20/22
		11	1′25″	15/15	38/40	32/32
18	S. C.	7	1′20″	16/16	43/40	31/34
19	S. M.	9	1′25″	13/16	35/40	28/32
20	B. F.	5	1′05″	18/16	50/40	32/32
		19	1′30″	15/15	30/30	21/20
21	B. Tr.	4	1′45″	17/15	53/26	18/18
		9	2′	15/15	24/30	18/20
22	B. C.	5	2′10″	16/15	48/35	24/22
		11	2′	14/15	35/40	27/32
23	V. S.	5	1′30″	18/15	44/26	18/18
		10	1′45″	13/14	26/30	19/20
24	A. A.	26	1′40″	21/15	61/26	25/18
25	D. M.	20	1′20″	21/15	70/26	25/18
26	S. T.	25	1′45″	23/15	120/26	26/18
27	R. C.	21	3′20″	17/15	42/35	18/17
28	C. C.	13	2′05″	15/15	36/35	15/17
29	C. G.	13	1′30″	22/15	65/35	24/17

Tabelul I

HEPATITE EPIDEMICE

T. proconvertină (în secunde)	T. protrombină + proconvertină (în secunde)	Testul consumării protrombinei	Takata-Ara	Gross	Timol în unități
54/36	50/35	2′05″	+	0,50–1,50	22
36/35	33/32	1′45″	+	0,60–1,50	10
75/35	50/33	1′50″	++	0,30–1	20
50/35	40/32	2′10″			
45/44	27/31	1′50″			
74/35	62/32	2′10″	–	0,60–1,60	18
33/34	35/32	1′50″			
68/35	50/32	2′20″	+	0,40–1,50	10
34/34	29/32	1′30″			
45/34	45/32	1′45″	–	0,70–1,80	7
36/34	29/32	1′25″			
66/35	50/32	2′	++	0,50–1,30	10
35/34	30/32	1′30″			
58/36	43/30	2′10″	–	1 –2	10
34/35	32/32	1′40″			
50/36	42/35	1′45″	++	0,20–1	20
30/31	31/32	1′05″	–	0,70–1,90	10
38/36	34/35	1′	+	0,50–1,60	12
32/31	33/32	45″	–	0,60–1,60	12
46/36	42/35	1′30″	–	0,50–1,50	16
34/35	32/32	1′	+	0,50–1,60	14
45/34	37/32	1′10″	++	0,25–1,30	22
35/34	32/32	2′10″	–	1 –2	4
39/45	30/29	2′10″	–	0,60–1,20	14
47/45	40/39	1′35″	+	0,50–1,50	20
240/45	165/40	8′			
50/34	40/32	1′40″	++	0,40–1,50	12
45/45	42/39	1′30″			
43/34	41/32	2′	+	0,60–1,50	14
43/45	40/39	2′			
43/45	42/39	1′40″	+++	0,15–1	22
37/45	35/39	1′30″	–	0,70–1,80	12
63/45	48/39	1′10″	++	0,50–1,50	16
32/31	32/32	1′25″	++	0,30–1,40	20
60/28	54/25	2′	+++	0,25–0,80	22
27/31	24/29	1′30″			
68/34	46/32	1′40″	+++	0,10–0,70	22
39/45	36/39	1′50″	+++	0,30–1,40	20
45/28	48/25	1′35″	+	0,50–1,50	22
28/31	25/29	1′15″	–	0,60–1,20	6
63/28	60/25	4′20″	++	0,20–1,40	20
90/28	65/25	3′30″	+++	0,20–0,80	22
95/28	105/25	7′15″	+++	0,15–1	18
65/45	46/37	2′10″	++	0,60–1,50	18
45/45	36/37	2′	++	0,30–1,20	12
115/45	62/37	4′15″	+++	0,10–0,65	22

Nr.	Bolnav	Zile după debutul icterului	T. Howell	T. Quick	T. protrombină	T. proaccelerină
				Rezultate exprimate		
30	P. A.	4	2′10″	20/15	38/28	25/25
		12	1′30″	12/14	20/20	13/14
31	L. V.	3	2′15″	15/15	36/34	22/21
		13	2′05″	15/15	33/35	24/31
32	D. C.	4	1′55″	22/15	44/34	21/21
		13	1′40″	18/15	52/35	30/31
33	M. S.	5	2′20″	20/15	43/34	23/21
34	B. I.	4	2′05″	20/14	75/35	25/21
		11	1′25″	16/15	37/35	16/15
35	S. Gh.	6	2′10″	23/15	70/35	35/31
		17	2′	16/16	31/30	20/20
36	C. M.	5	2′30″	24/15	53/35	35/31
		20	1′30″	16/16	30/31	21/21
37	P. M.	7	2′10″	15/15	18/23	25/25
38	G. S.	5	1′30″	17/15	26/23	26/25
39	M. S.	6	1′45″	17/15	32/23	23/25
		14	1′20″	15/15	33/30	32/30
40	C. Gh.	3	1′55″	22/15	42/27	25/24
41	B. D.	5	2′05″	18/15	38/27	22/24
42	V. E.	4	1′35″	18/15	35/27	24/24
43	Z. N.	4	1′45″	16/15	30/27	22/24
44	G. M.	5	2′10″	21/15	35/27	21/24
45	N. I.	10	1′35″	31/14	120/35	32/21

ales într-o boală infecțioasă în care are loc o producere de anticorpi.

Într-un singur caz care a evoluat benign, t. proc. a fost găsit pozitiv în a doua săptămînă de icter (cazul 32 din anexa 1).

Voi reda pe scurt cîteva cazuri ilustrative de hepatită epidemică cu evoluție benignă :

Cazul 5. I. St. 32 de ani. După o săptămînă de prodrome digestive, apar icter, scaun decolorat, urini hipercrome. Ficatul depășește rebordul costal cu 2 cm, sensibil la palpare ; splina percutabilă pe trei laturi de degete. În a patra zi de icter t. proc. $68^{s}/35^{s}$; în a șaptea zi de icter t. proc. $34^{s}/34^{s}$. Bolnavul pleacă la trei săptămîni după declararea icterului cu ficatul la rebord, urini normal colorate, apetit bun, stare generală refăcută. La internare Takata-Ara +, Gross — 0,40 — 1,50, timol 10 u. ; la plecare, probele de disproteinemie erau relativ identice.

Cazul 1. P. Gr., 15 ani. După 4 zile de prodrome digestive apar subicter, urini hipercrome, scaun parțial decolorat. Ficatul depășește rebordul costal cu 2 cm, splina în limite normale. În a cincea zi de icter t. proc. $54^{s}/36^{s}$; în aceeași zi, timpul Quick $15^{s}/15^{s}$. În a zecea zi de icter t. proc. 36 $/35^{s}$. La plecare, după 3 săptămîni ficatul la rebord, stare generală bună ; probele de disproteinemie slab pozitive.

Cazul 7. A. St. 30 de ani. Prodrome digestive timp de o săptămînă, apoi sindrom icteric. Ficatul ușor mărit. În a cincea zi, t. proc. $66^{s}/35^{s}$, iar timpul Quick $15^{s}/15^{s}$. În a opta zi de icter t. proc. $35^{s}/34^{s}$; la plecare bolnavul era decolorat, ficatul la rebord, urina și scaunul normale, Takata-Ara + +, Gross — 0,30 — 1,40, timol 10 u.

T. proconvertină (în secunde)	T. protrombină + proconvertină (în secunde)	Testul consumării protombinei	Takata-Ara	Gross	Timol în unități
58/40	45/35	1′50″	++	0,30–1,40	12
25/24	24/28	1′40″	+	0,45–1,60	18
55/40	37/31	2′10″	++	0,40–1,50	20
45/45	30/40	1′40″	++	0,40–1,40	20
70/40	35/31	3′20″	++	0,35–1,20	10
60/45	60/40	2′10″			
67/40	40/32	1′05″	++	0,30–1,40	20
90/45	68/30	2′10″	++	0,50–1,40	22
46/45	39/40	1′30″	++	0,50–1,70	18
85/45	67/40	3′20″	+++		
35/36	34/36	2′25″	++	0,25–1	16
95/45	75/40	1′50″	++	0,30–1,20	22
37/36	34/34	1′40″	++	0,30–1,40	18
31/35	25/26	1′	++	0,30–1,30	22
47/35	35/26	1′20″			
45/35	33/26	1′05″	++	0,25–1,30	12
36/36	30/34	50″			
67/34	42/30	1′40″	++	0,50–1,50	18
40/34	36/30	1′30″	++	0,50–1,40	16
52/34	40/30	1′25″	—	1 –2	10
47/34	35/30	2′	++	0,25–1,10	22
50/34	37/30	1′30″	++	0,20–1,20	22
160/45	90/30	6′			

În ceea ce privește cazul în care t. proc. a fost negativ în a cincea zi de icter, trebuie să relevăm că acest bolnav a făcut o formă foarte ușoară de hepatită și că de asemenea toate celelalte probe hepatice efectuate au fost negative (Takata-Ara negativ, timol 4 u., timp Quick $15^s/15^s$, timpul de proaccelerină $20^s/22^s$, timpul de protrombină $29^s/35^s$. Ne întrebăm dacă în acest caz, icterul, care în general era foarte discret, nu a fost observat de bolnav abia după cîteva zile de la apariție și deci determinarea t. proc. a fost făcută într-o perioadă mai tardivă de a șasea zi, cînd în mod normal t. proc. se negativează.

Forme grave și prelungite. În perioade mai tardive de prima săptămînă de icter am efectuat 39 de determinări la 37 de bolnavi. T. proc. a fost negativ sau mai scurt decît normal în 31 de cazuri, care corespundeau cazurilor de hepatită epidemică forme benigne (ușoare și medii). Din cei opt bolnavi la care t. proc. a fost găsit pozitiv după prima săptămînă de icter, un bolnav — pe care l-am amintit anterior — a făcut o hepatită benignă, pe cînd în celelalte șapte cazuri a fost vorba de forme grave sau prelungite, dintre care patru s-au soldat cu moartea (pe schemă cazurile letale sînt notate cu un cerc, iar cazurile prelungite cu un pătrat).

În cazurile cu evoluție fatală s-au înregistrat, după cum se vede și pe schemă, un t. proc, extrem de prelungit, întrecînd

în genere de peste trei ori valorile găsite la martorul normal. Vom reda aceste cazuri:

Cazul 45. N. I., 12 ani, face icter acasă, totuşi continuă să facă eforturi (juca fotbal). Este adus la spital după o săptămînă de icter, cu o stare generală relativ bună, fără ca nimic să anunţe o evoluţie gravă. T. proc. făcut în a zecea zi de icter indică însă o valoare extrem de crescută: 160s/45s. După 2 sau 3 zile starea generală se agravează brusc, ficatul se retrage sub rebord; copilul intră în comă şi moare. La necropsie se găseşte o atrofie sclero-grăsoasă a ficatului.

Cazul 29. C. G. a fost adusă la spital în a 11-a zi de icter, după ce a avut timp de o săptămînă prodrome digestive. La internare, tulburări digestive severe, vărsături, adinamie marcată; ficatul depăşeşte rebordul costal cu 2 cm. După două zile intră într-o stare subcomatoasă, prezintă vărsături sanguinolente, ficatul se retrage sub rebord, agitaţie motorie. T. proc. făcut în a 13-a zi de icter este de *125s/45s*, iar Takata-Ara +++, Gross 0,10—0,65, timol 22 u. Starea se agravează progresiv şi după o săptămînă exitus.

Cazul 25. D. M., debut cu prodrome digestive şi gripale. Se internează cu sindrom icteric, ficatul cu trei degete sub rebord, splina percutabilă şi palpabilă. În cursul internării starea generală se agravează, face ascită. În a 20-a zi de icter t. proc. *90s/30s*, Takata-Ara +++, Gross 0,20—0,80, timol 22 u. După cîteva zile intră în comă; exitus.

Cazul 26. S. T. prezintă o ciroză latentă şi, fiind luetic, face tratament cu neosalvarsan. În cursul tratamentului face icter, probabil prin hepatită de inoculare. La internare se găseşte o hepato-splenomegalie dură; în cursul internării face ascită, fenomene hemoragice (epistaxis, purpură); starea generală se alterează, intră în comă şi moare. În a 26-a zi de icter, înainte de agravarea stării, t. proc. 95s/30s.

În toate aceste cazuri, cu excepţia bolnavei C. G., determinarea t. proc. s-a făcut înainte de intrarea bolnavilor în stare de comă; *evoluţia fatală nu putea fi bănuită prin nimic şi valorile extrem de ridicate ale t. proc. au fost singurele şi primele indicii ale evoluţiei grave.* De remarcat că în toate aceste cazuri, probele de disproteinemie nu au înregistrat valori mai crescute decît în multe cazuri obişnuite de hepatite epidemice cu evoluţii benigne şi deci nu au reflectat gravitatea leziunii hepatice.

Dintre ceilalţi trei bolnavi cu forme prelungite, la care t. proc. a fost pozitiv după prima săptămînă de icter, valorile t. proc. erau mult mai moderate decît în cazurile precedente; într-un singur caz dintre aceastea, la care hepatita epidemică a evoluat pe fondul unei ciroze anterioare şi care în cursul icterului a evoluat sever, s-a găsit un t. proc. foarte prelungit, 140/45 (cazul 15). Această bolnavă a făcut un episod subcomatos care a durat cîteva zile, după care starea generală s-a ameliorat întrucîtva; la ieşirea din spital bolnava avea ascită şi stare generală proastă.

La ceilalţi bolnavi la care s-au înregistrat valori pozitive ale t. proc. a fost vorba de forme de hepatită epidemică severe, cu evoluţie prelungită.

Cazul 27. R. C. În urmă cu două luni este internat în spital pentru o intoxicaţie alimentară ; cu această ocazie i se fac injecţii intravenoase. Boala începe cu artralgii şi mialgii puternice, astenie, iar după opt zile apare icterul. De remarcat că în cursul fazei preicterice nu a ţinut regim şi a continuat să lucreze. La internare, astenie accentuată, ficatul depăşeşte rebordul costal cu 2 cm, somnolenţă. Starea generală se alterează rapid. T. proc. cercetat în a 21-a zi de icter este de 65s/45s. Face tratament *cu ACTH şi după cîteva zile starea generală începe să se amelioreze progresiv.*

Cazul 24. A. A. În a 27-a zi de icter t. proc. era de 63s/30s. A prezentat de asemenea o hepatită epidemică formă severă şi prelungită, la care după două luni de icter starea se menţine serioasă, bolnava prezentînd ascită.

Pe baza datelor adunate putem conclude că găsirea unui t. proc. pozitiv după prima săptămînă de icter indică aproape totdeauna o afectare mai severă a celulei hepatice în cursul hepatitei epidemice ; uneori este vorba doar de forme prelungite şi în aceste cazuri valorile găsite nu depăşesc valorile t.proc. găsite în mod normal în hepatita epidemică în cursul primelor zile de icter. Însă în cazurile în care se înregistrează valori foarte ridicate ale t. proc. trebuie să ne temem de o evoluţie fatală, chiar dacă starea clinică a bolnavului nu prezintă alţi indici în acest sens. Dintre cei cinci bolnavi la care t. proc. a fost găsit de peste trei ori mai mare decît valoarea normală, patru bolnavi au murit, iar al cincilea a plecat din spital cu o stare precară care justifică bănuiala unei evoluţii fatale.

Trebuie să subliniem că la rezultate relativ similare au ajuns şi ceilalţi autori care au studiat utilizarea t. proc. în hepatitele epidemice, şi anume Alagille în Franţa, Witte în Germania şi Koller în Elveţia.

Concluzii

1. Timpul de proconvertină are o *deosebită valoare diagnostică* în hepatita epidemică, fiind găsit pozitiv în 97 % din cazuri în prima săptămînă de icter.

2. În cazurile de hepatită epidemică cu evoluţie benignă, t. proc. se negativează începînd cu a doua săptămînă de icter. De aceea, găsirea unui t. proc. negativ în a doua săptămînă de icter indică un prognostic bun, pe cînd găsirea t. proc. pozitiv în această fază a bolii indică o evoluţie prelungită a hepatitei epidemice.

3. Găsirea unui t. proc. intens pozitiv (de peste trei ori valoarea normală) indică aproape în toate cazurile un prognostic fatal ; găsirea unor astfel de valori — chiar dacă nici un alt simptom clinic sau de laborator nu ne îndrituieşte să prevedem o evoluţie gravă — trebuie să fie sancţionată de

utilizarea imediată a tuturor posibilităților terapeutice rezervate de obicei în practică doar cazurile care clinic au un prognostic sever.

b) **Timpul de protrombină.** Rezultatele t. proc. la bolnavii cu hepatită epidemică sînt expuse în schema alăturată (fig. 6).

Valoarea diagnostică. Din analiza schemei reiese că, dintre cei 32 de bolnavi cărora li s-a determinat t. protr. în prima săptămînă de icter, acesta a fost găsit pozitiv în 25 de cazuri (81%) și negativ în șapte cazuri (19%). Aceste date arată că, deși în majoritatea cazurilor t. protr. este pozitiv în primele 6 zile de icter, valoarea diagnostică a acestui test este doar relativă și mai mică decît a t. proc. (la aceiași bolnavi t. proc., cercetat simultan, a fost pozitiv în 97% din cazuri).

Voi da două exemple de bolnavi la care t. protr. a fost normal în timp ce t. proc. a fost pozitiv.

Cazul 31. L. V., 3 ani. În a treia zi de icter, t. protr. $36^s/34^s$, t. proc. $55^s/40^s$.

Cazul 38. C. S., 11 ani. În a cincea zi de icter, t. protr. $26^s/23^s$; t. proc. $35^s/26^s$.

În general, de altfel, valorile înregistrate în cazurile pozitive sînt mai moderate decît valorile t. proc.

Valoarea prognostică. Ca și în cazul t. proc., în toate cazurile în care hepatita epidemică a evoluat benign t. protr. s-a negativat după prima săptămînă de icter. Din cele 39 de determinări făcute după a șasea zi de icter, în 31 de cazuri s-au înregistrat rezultate negative sau chiar valori subnormale. În cele opt cazuri în care t. proc. a fost găsit pozitiv — dintre care șapte cazuri erau forme letale sau prelungite — t. protr. a fost de asemenea găsit pozitiv. Deci *sub raportul prognosticului t. protr. s-a comportat identic cu t. proc.*

c) **Timpul de protrombină-proconvertină.** Acest test a înregistrat, așa cum era și de așteptat, valori intermediare între datele t. protr. și a t. proc.; rezultatele sînt expuse în schema alăturată (fig. 7).

Dintre cei 32 de bolnavi cărora li s-a cercetat timpul de protrombină-proconvertină (t. p. + p.)[1] în prima săptămînă de icter, testul a fost pozitiv în 28 de cazuri (87,5%) și negativ în patru cazuri (12,5%). În determinările făcute în fazele mai tardive ale bolii, t. p. + p. s-a comportat identic cu t. protr. și cu t. proc.

---

[1] In cursul textului, timpul de protombină-proconvertină va fi notat cu t. p. + p.

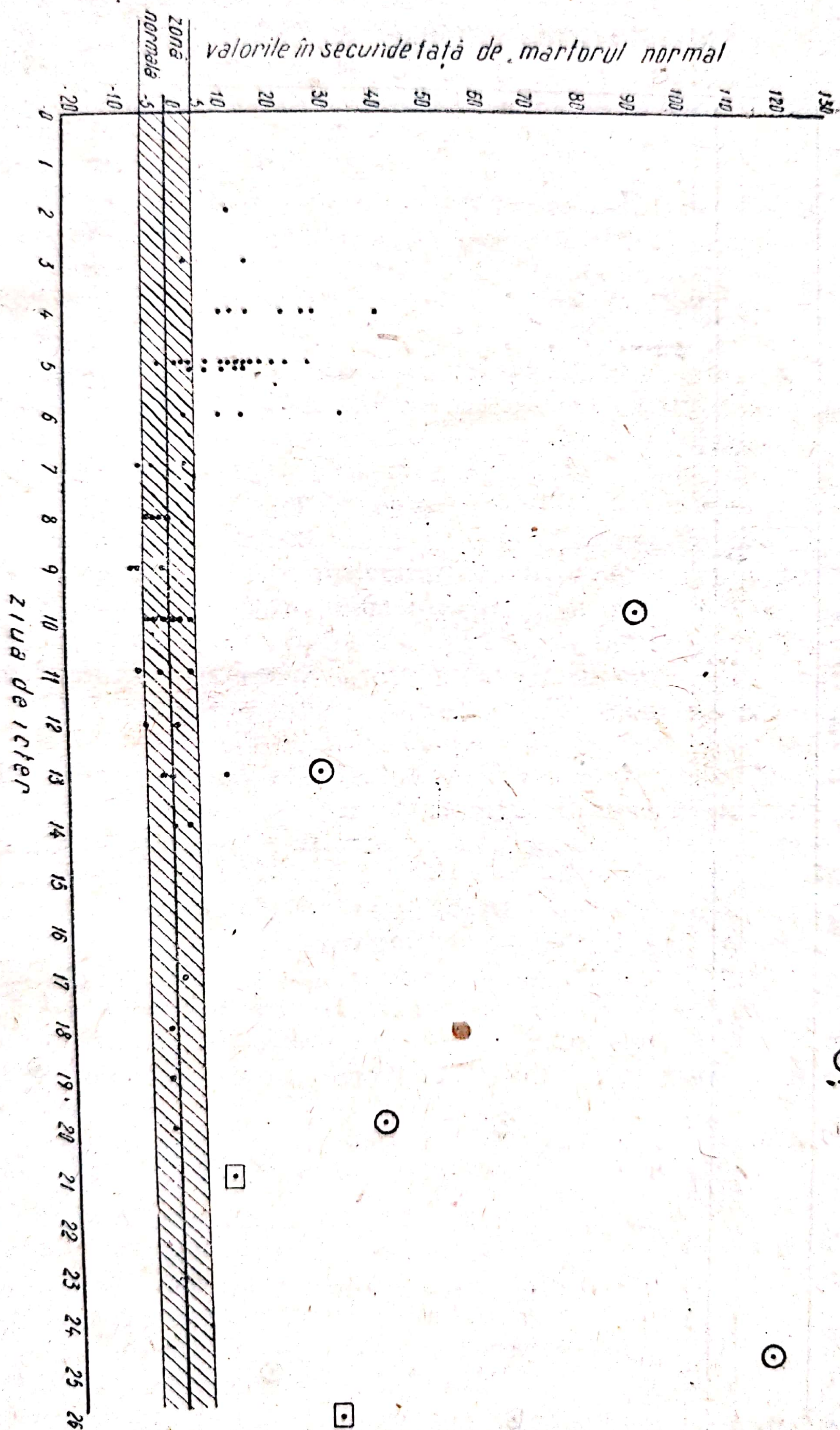


Fig. 6. — Timpul de protrombină.

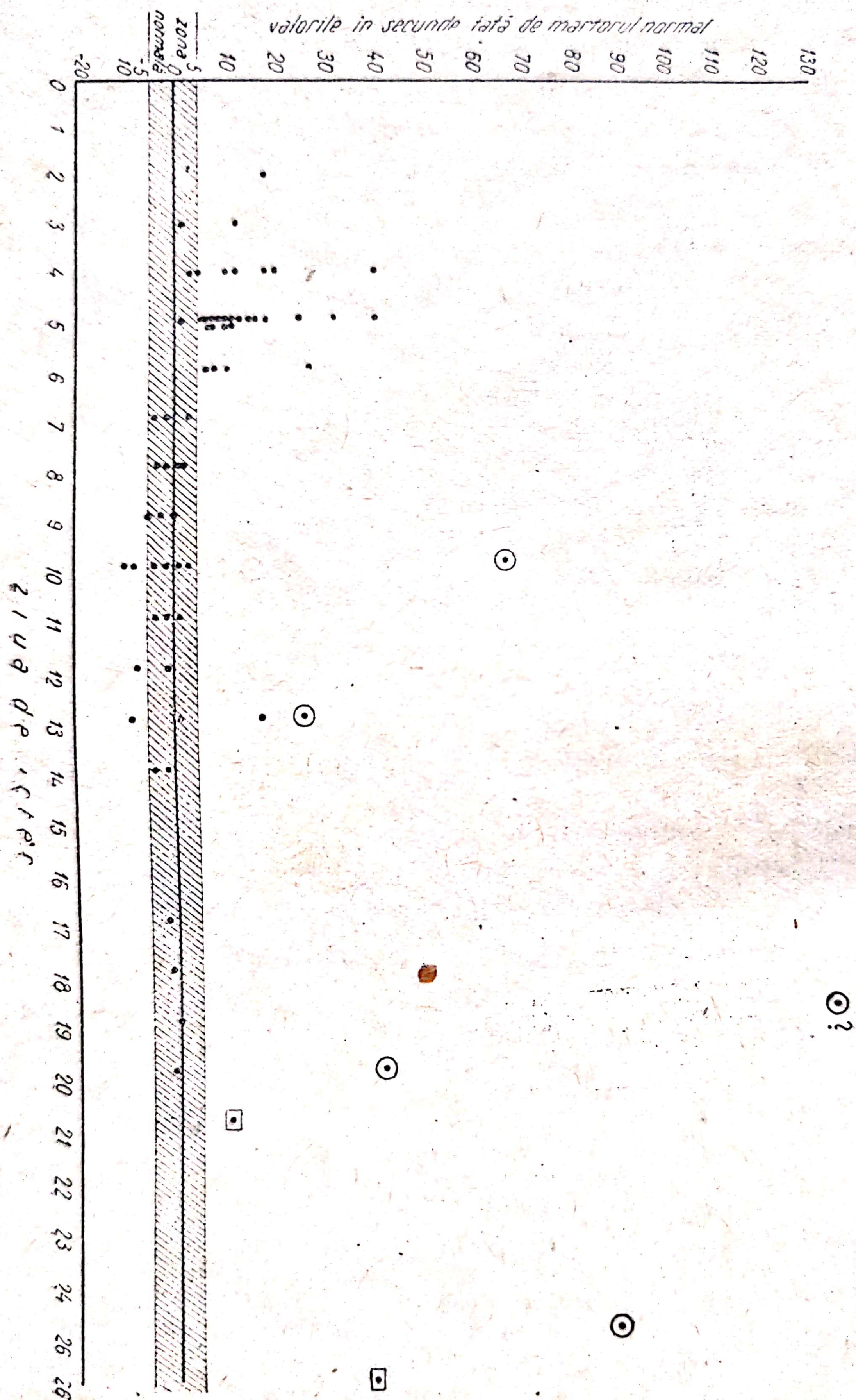


Fig. 7. — **Timpul de protrombină-proconvertină.**

T. p. + p. are față de t. proc. avantajul de a fi mai ușor de executat din punct de vedere tehnic, deoarece nu necesită utilizarea plasmei filtrate.

d) **Timpul de proaccelerină.** Valorile timpului de proaccelerină (t. proacc.)[1] găsite la bolnavii studiați sînt expuse în schema alăturată (fig. 8).

Valoarea diagnostică. Dintre cele 32 de determinări efectuate în prima săptămînă de icter, t. proacc. a fost pozitiv doar în cinci cazuri, fiind negativ în restul de 27 de cazuri și, chiar în cazurile în care a fost pozitiv, valorile înregistrate erau moderate.

Aceste date indică lipsa de valoare diagnostică a t. proacc, ; acest fapt este în concordanță cu datele care au arătat că în leziunile hepatice experimentale sau după hepatectomie, proaccelerina scade mai lent și mai puțin intens decît proconvertina sau protombina; este probabil că funcția de sinteză a proaccelerinei suferă doar în leziunile severe ale parenchimului hepatic. Aceste prevederi au fost confirmate întru totul de rezultatele noastre; într-adevăr, t. proacc. a fost găsit negativ în cazurile de hepatite epidemice benigne, indiferent de faza bolii (cu excepția a cinci cazuri în care s-au înregistrat în cursul primelor zile de icter valori pozitive moderate).

Valoara prognostică. T. proacc. a fost net pozitiv după prima săptămînă de icter doar în cazurile grave și letale. În cele 39 de determinări efectuate după prima săptămînă de icter s-au găsit valori pozitive doar în șase cazuri (în care au fost găsite pozitive și celelalte teste analizate anterior). Acestea sînt cele patru cazuri letale (cazurile 25, 26, 29 și 45), cazul probabil letal (cazul 15), precum și un caz neletal, dar cu o evoluție prelungită (cazul 24).

De subliniat că în singurul caz de hepatită epidemică formă benignă în care t. proc., t. protr. și t. p. + p. au fost găsite pozitive după prima săptămînă de icter, t. proacc. a fost negativ.

Cazul 32. D. C., 14 ani. În a 13-a zi de icter: t. protr. $52^s/35^s$, t. proc. $60^s/45^s$, t. p. + p. $60^s/40^s$, t. proacc. $30^s/31^s$.

Din aceste date rezultă marea valoare prognostică a proacc. Găsirea acestui test net pozitiv în cursul unei hepatite epidemice, mai ales după prima săptămînă de icter, indică o evoluție gravă și de cele mai multe ori fatală.

e) **Timpul Quick.** Datele relative la timpul Quick sînt expuse în schema alăturată (fig. 9).

[1] In cursul textului, timpul de proaccelerină va fi notat cu t. proacc.

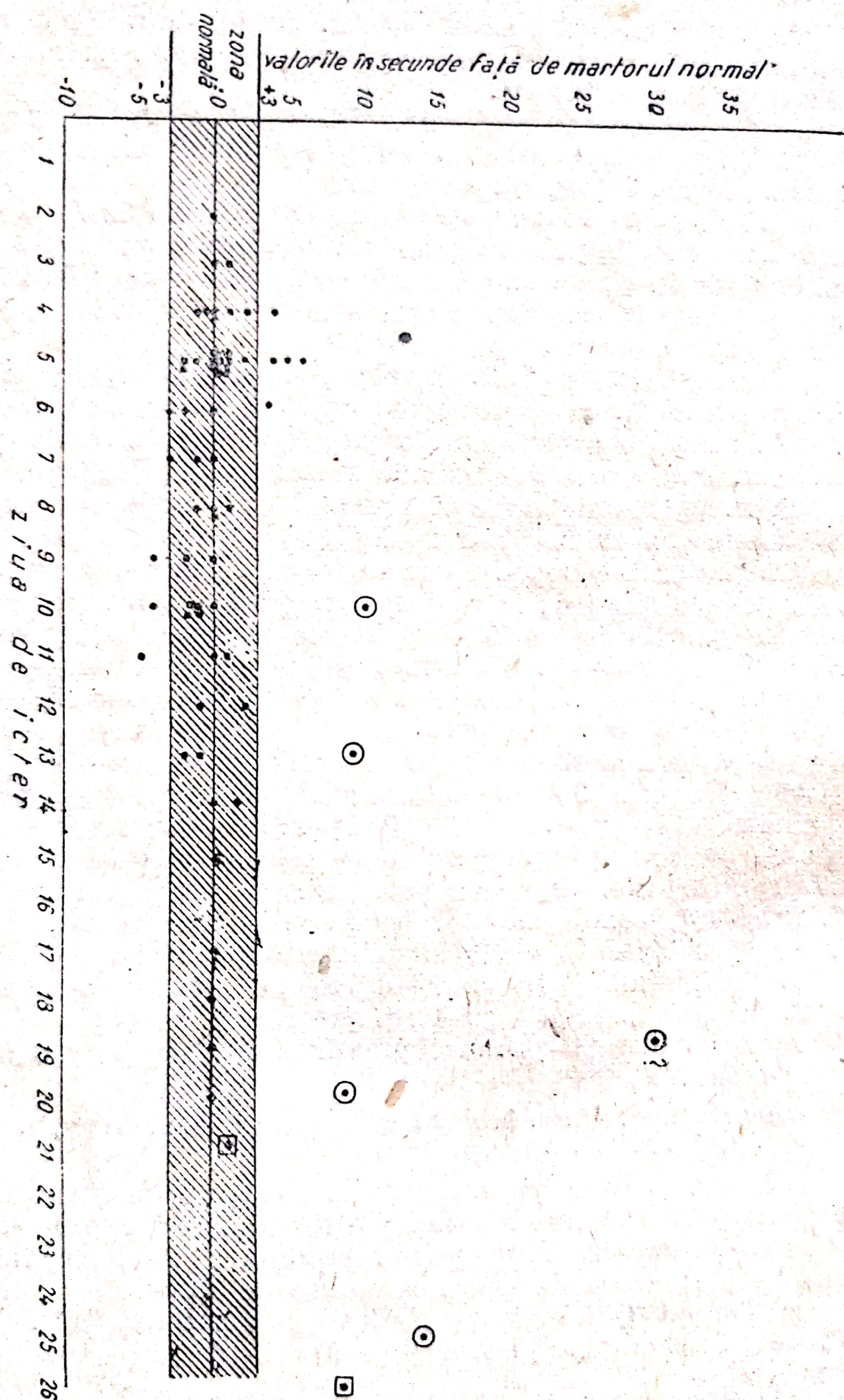


Fig. 8. — **Timpul de proaccelerină.**

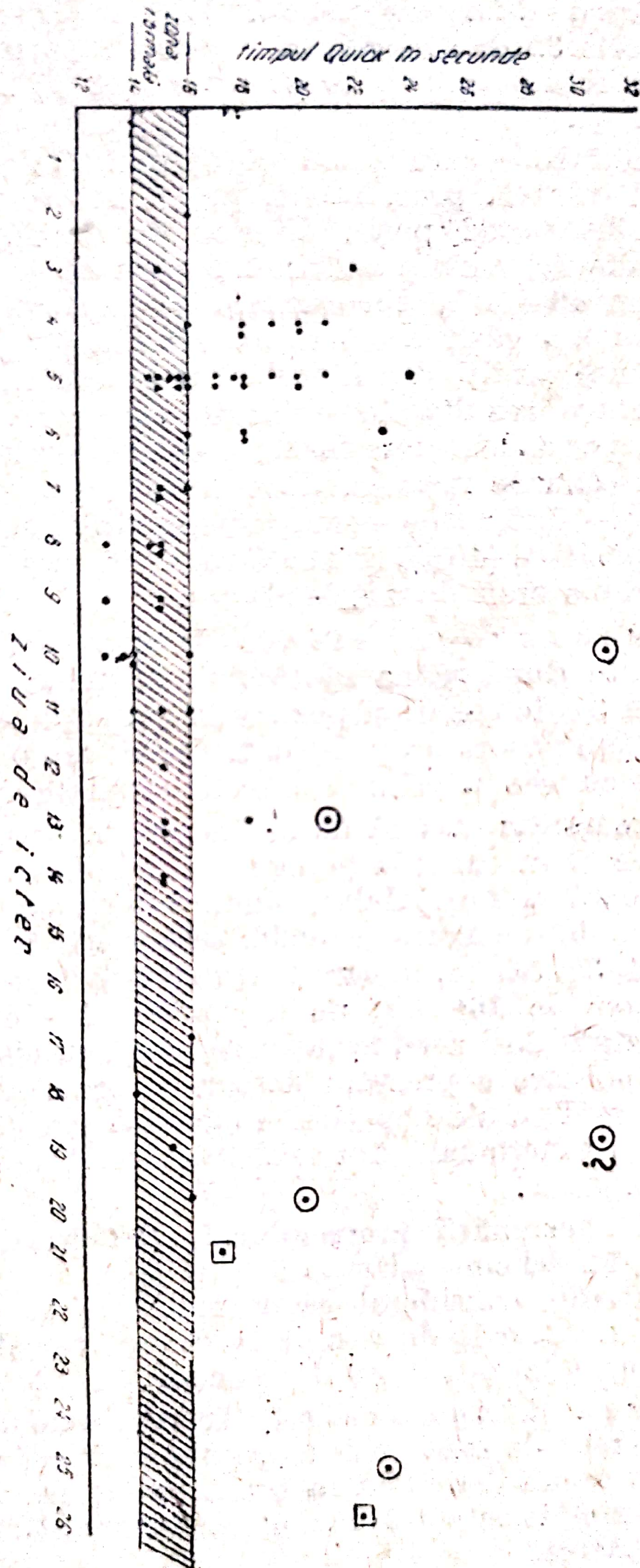


Fig. 9. — **Timpul Quick.**

Valoarea diagnostică. Din analiza schemei se vede că din cele 32 *de determinări* făcute în *primele 6 zile* de icter, testul a fost *pozitiv în 20 de cazuri* (63%) şi *negativ în 12 cazuri* (37%).

Datele noastre — care arată că timpul Quick este mai puţin sensibil decît t. proc. sau t. protr. în cursul hepatitei epidemice — sînt totuşi puţin diferite de datele admise în genere; într-adevăr, ceilalţi autori au găsit că t. Quick este pozitiv doar în 40—50% din cazurile de hepatită epidemică, în timp ce noi am găsit acest test pozitiv în 63°/₀ din cazuri. Această diferenţă rezultă din faptul că pînă acum nu s-a făcut o distincţie între rezultatele obţinute în prima săptămînă de icter şi în perioadele mai tardive, considerîndu-se valorile globale. Şi în cazurile noastre, dacă considerăm global rezultatele obţinute — fără a ţine seama de perioada de boală — găsim 28 de cazuri pozitive (40%) şi 41 de rezultate negative (60%), ceea ce se apropie mult de datele clasice.

Valoarea prognostică. Dintre cele 39 de determinări făcute după prima săptămînă de icter, t. Quick a fost negativ în 31 de cazuri şi pozitiv în cele opt cazuri severe şi letale, deci sub raport prognostic, t. Quick are o comportare asemănătoare cu cea a celorlalte teste studiate anterior.

Trebuie remarcat însă că de multe ori, în aceste perioade de boală, chiar şi în cazurile benigne, t. Quick se menţine la limita superioară a normalului, unde interpretarea testului fiind în funcţie de o singură secundă, este foarte delicată (vezi cazurile 16, 34, 35, 36, 18, în care t. Quick a fost în a doua săptămînă de icter de 16^s faţă de normalul 14—16^s). Timpul Quick nu prezintă deci acea negativare netă sau chiar scurtare sub normală pe care o prezintă deseori t. proc. sau t. protr. în fazele mai tardive ale hepatitei epidemice şi care ne indică mai net starea funcţională din acel moment a celulei parenchimatoase hepatice.

f) **Testul consumării protrombinei.** Rezultatele obţinute sînt indicate în schema alăturată (fig. 10).

Acest test este considerat ca normal între 45 de secunde şi 3 minute. În cazurile de deficit în factori tromboplastinici se găsesc valori scăzute sub 40 de secunde.

Valoarea diagnostică. În nici unul din cazurile noastre, indiferent de faza de boală, nu s-au înregistrat valori care să indice vreun deficit în factorii tromboplastinici; acest lucru era de altfel de aşteptat, factorii tromboplastinici neavînd o origine hepatică.

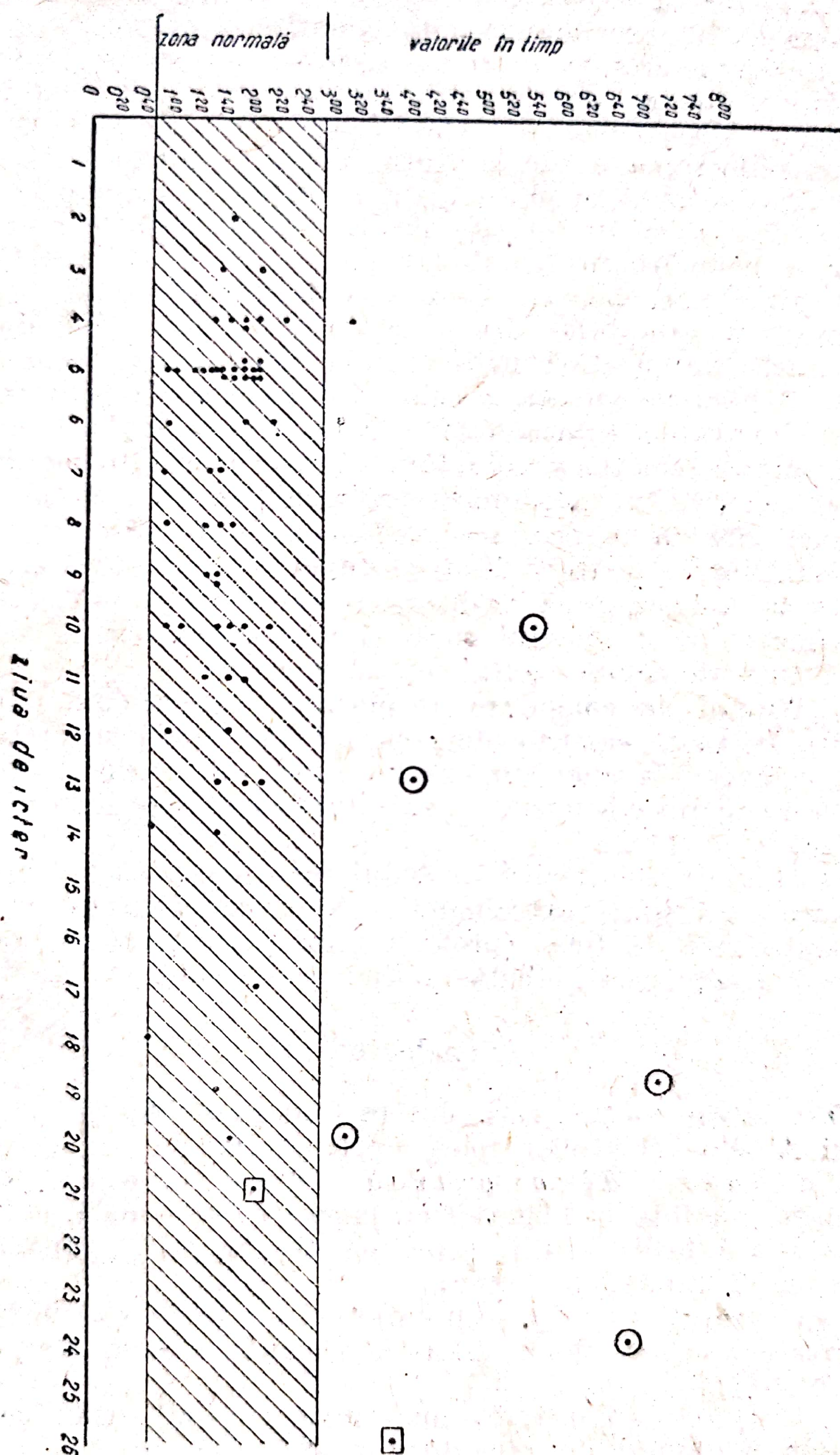


Fig. 10 — **Testul consumării protrombinei.**



Valoarea prognostică. Este însă interesant de semnalat că în cazurile grave de hepatită epidemică la care s-au înregistrat creșteri mari ale t. proc. și t. protr., valorile testului consumării protrombinei au depășit mult limita superioară a valorii normale a acestui test (3 m). Acest lucru este de fapt reflectarea scăderii protrombinei : protrombina fiind inițial mult scăzută în plasmă, după coagulare rămîne în cantitate și mai mică în ser și aceasta explică valorile mari ale testului consumării protrombinei.

În concluzie, pentru studiul hepatitei epidemice testul consumării protrombinei are o valoarea redusă, avînd doar o semnificație prognostică nefavorabilă (cînd înregistrează valori mari) paralelă cu cea a celorlalte teste studiate anterior. Singurul lui avantaj este că se execută în ser și nu în plasmă ; deci, sîngele poate fi recoltat simplu, fără a fi nevoie de anticoagulante. De asemenea, testul consumării protrombinei nu trebuie făcut în primele ore de la recoltare, ca în cazul celorlalte teste descrise anterior, ci poate fi făcut și după 1—2 zile dacă serul se decantează la 4 ore după recoltare. Acest lucru permite studiul bolnavilor chiar în mediul rural și trimiterea serului pentru analiză într-un centru spitalicesc mai mare.

g) **Timpul de coagulare al plasmei recalcificate** (timpul Howell). În toate cazurile de hepatită epidemică studiate am găsit, cu excepția unei singure bolnave, valori ale t. Howell cuprinse între limitele normale ; rezultatele sînt expuse în schema alăturată (fig. 11).

Acest lucru se explică probabil prin aceea că factorii de coagulare cu origine extrahepatică suplează deficitul în factorii sintetizați de ficat (protrombina, proconvertina, proaccelerina), coagularea globală nefiind modificată.

Concluzii

Din datele noastre care sînt în linii mari identice cu cele ale lui Alagille și Koller reies următoatele :

Valoarea diagnostică. Dintre toate testele de coagulare studiate la bolnavii cu hepatită epidemică, cel mai sensibil s-a dobedit a fi t. proc. pozitiv în 97% din cazuri în prima săptămînă de icter ;

— t. protr. și t. p. + p. sînt și ele pozitive, în marea majoritate a cazurilor, în această perioadă a bolii (respectiv 80 și 87,5%) ;

— t. Quick s-a dovedit mai puțin sensibil, fiind pozitiv în prima săptămînă de icter doar în 63% din cazuri ;

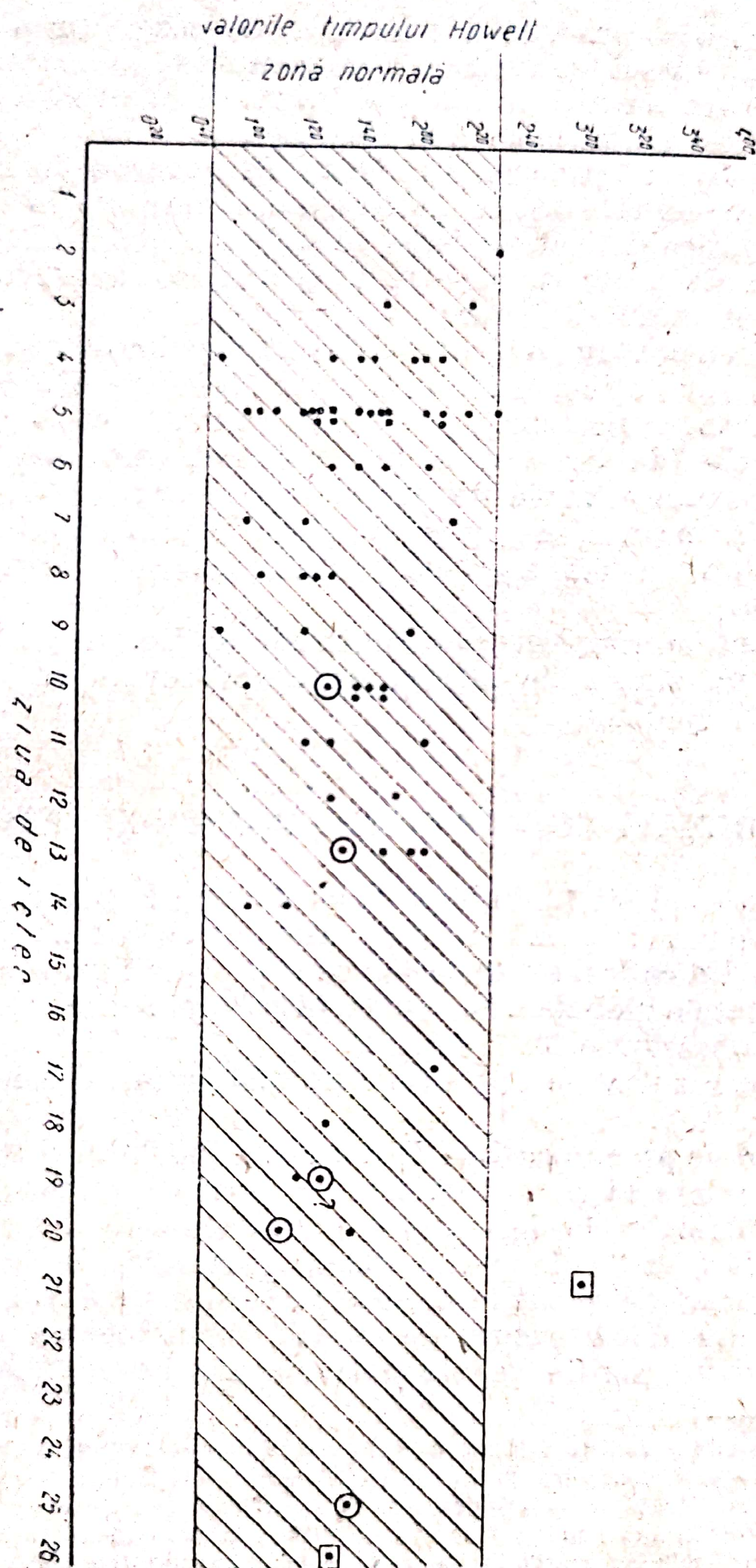


Fig. 11. — Timpul Howell.

— în ceea ce privește t. proacc., t. de coagulare a plasmei recalcificate, testul consumării protrombinei, în hepatita epidemică, ele nu au nici o valoare diagnostică, fiind de regulă negative chiar în primele zile de icter.

Valoarea prognostică. În cazurile de hepatită epidemică benignă, testele de coagulare sensibile la deficitul funcției hepatice și deci pozitive în prima săptămînă de icter (t. proc., t. de protr. t. p. + p. t. Quick) se negativează din a doua săptămînă de icter;

— găsirea pozitivă a acestor teste după prima săptămînă de icter indică o evoluție prelungită și severă a hepatitei epidemice;

— găsirea unui t. proc., t. protr. sau a t. p. + p. foarte intens pozitiv (de peste trei ori valoarea normală) indică aproape în toate cazurile un prognostic sever;

— un t. proacc. net pozitiv după prima săptămînă de icter are, de asemenea, aproape în toate cazurile o semnificație nefavorabilă;

— testul consumării protrombinei și t.c. a plasmei recalcificate nu sînt utile pentru urmărirea evoluției cazurilor de hepatită epidemică.

BOLNAVI CU HEPATITE CRONICE ȘI CIROZE

Au fost studiați 42 de bolnavi cu diferite forme de hepatite cronice și ciroze: ciroză atrofică ascitogenă, ciroză hipertrofică, ciroze din cadrul sindromelor bantiene și ciroze colangitice.

Rezultatele globale sînt expuse în tabelul 2 [1], iar rezumatul foilor de observație în anexa 2.

Grafic, rezultatele obținute sînt înfățișate în schema alăturată (fig. 12).

Timpul de proconvertină. Din analiza tabelului și a schemei respective reiese că și în domeniul hepatitelor cronice, cel mai sensibil dintre testele de coagulare studiate este t. proc., care a fost pozitiv în 39 de cazuri (93%) și negativ în trei (7%). Cele trei cazuri de hepatite cronice în care t. proc. a fost găsit negativ, erau două cazuri de ciroză colangiolitică (cazurile 40 și 42) și un caz de hepatosplenomegalie luetică (cazul 41),

---

[1] La această grupă de bolnavi, ca și la grupele de bolnavi care vor fi analizate ulterior — spre deosebire de bolnavii cu hepatită epidemică, la care reacția timolului a fost făcută după tehnica clasică și rezultatele exprimate în unități MacLagan — reacția cu timol a fost făcută după o tehnică modificată, utilizată în Clinica I medicală București. După această tehnică rezultatele normale variază între 0 și 30 u.

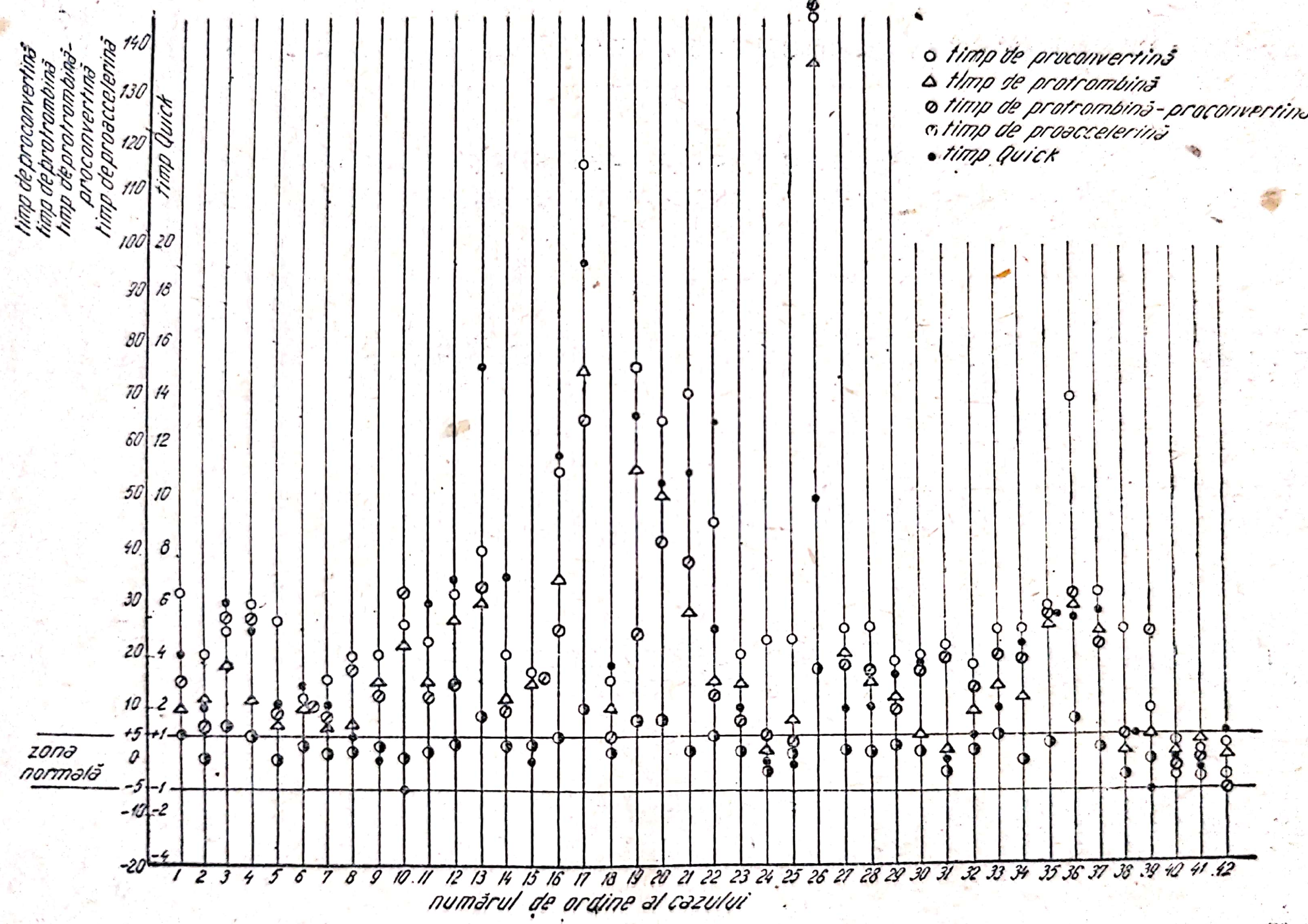


Fig. 12. — **Cazurile de ciroză.**

BOLNAVI CU HEPATITE

Nr.	Bolnav	T. Howell	T. Quick	T. protrombină	T. proaccelerină
				Rezulatele exprimate	
1	A. G.	2′	16/12	35/15	17/12
2	T. S.	40″	16/14	31/20	20/20
3	B. T.	3′40″	20/14	45/28	31/25
4	M. G.	45″	19/14	32/20	25/20
5	J. A.	40″	16/14	28/20	20/20
6	B. J.	2′45″	17/14	40/28	28/25
7	G. L.	42″	16/14	30/20	22/20
8	G. D.	1′45″	15/14	30/20	23/22
9	C. I.	1′30″	14/14	25/20	16/14
10	M. M.	50″	13/14	43/20	20/20
11	C. I.	2′30″	20/14	45/31	24/22
12	S. S.	2′25″	22/15	55/31	25/22
13	O. V.	4′20″	30/15	60/31	31/22
14	B. G.	2′45″	22/15	42/31	25/22
15	D. A.	1′30″	15/15	53/31	24/22
16	L. M.	4′	26/15	63/31	27/22
17	O. P.	2′30″	32/15	110/40	35/25
18	G. P.	2′20″	18/15	50/40	26/25
19	H. C.	2′50″	27/15	90/40	33/25
20	D. E.	3′	25/15	93/40	32/25
21	S. I.	2′10″	24/15	50/28	23/20
22	S. I.	3′20″	19/15	42/28	25/20
23	V. I.	2′20″	17/15	35/28	23/20
24	C. M.	2′50″	15/15	37/35	23/23
25	S. C.	2′	15/15	42/35	24/23
26	T. A.	2′40″	25/15	210/35	35/21
27	K. I.	2′	17/15	53/35	24/22
28	L. D.	1′55″	17/15	45/35	23/22
29	T. V.	2′	18/15	32/23	27/25
30	R. J.	1′40″	18/15	36/31	27/25
31	C. H.	1′	15/15	32/30	33/30
32	C. M.	1′45″	16/15	44/33	31/31
33	P. M.	1′40″	17/15	50/31	27/22
34	G. V.	1′30″	19/15	52/40	32/32
35	S. I.	1′05″	20/15	65/40	35/32
36	S. N.	2′	20/15	65/35	24/17
37	M. A.	1′30″	20/15	45/26	20/18
38	D. C.	40″	16/15	23/20	18/20
39	Z. V.	2′40″	14/15	33/28	20/25
40	L. I.	2′15″	15/15	30/33	33/31
41	A. I.	1′35″	15/15	25/23	25/25
42	C. Gh.	1′55″	16/15	35/33	32/31

Tabelul 2

CRONICE ŞI CIROZE

T. proconvertină (în secunde)	T. protrombină + proconvertină (în secunde)	Testul consumării protrombinei	Takata-Ara	Gross	Timol în unităţi
53/18	35/20	4′05″	++	0,05–0,60	92
45/25	35/30	3′20″	+++	0,05–0,50	95
63/40	65/35				91
55/25	55/30	3′30″	++	0,05–0,50	96
52/25	36/30	3′40″	++	0,05–0,60	87
52/40	47/35		+++	0,05–0,50	85
50/35	40/30	3′25″	++	0,05–0,40	88
42/24	50/28	2′55″	—	1,60–2	80
43/24	42/28	2′	++	0,05–0,30	96
58/24	65/28	2′05″	++	0,05–0,60	73
55/35	45/35	5′10″	++	0,05–0,40	93
68/35	48/35	1′		1,80–2,20	50
73/35	68/35	8′	+++	0,05–0,40	94
50/35	44/35	3′20″	++	0,30–1,30	58
53/35	52/35	3′30″	+	0,60–1,60	45
85/35	55/35	2′30″	+	0,05–0,60	85
165/50	105/46	6′50″	++	0,05–0,80	90
60/50	50/45	2′25″	++	0,40–1,40	70
125/50	70/45	7′	+++	0,05–0,20	97
110/50	85/45	4′30″	++	0,05–0,50	53
100/35	70/33		++	0,55–0,60	75
75/35	44/33		++	0,05–0,40	96
50/35	42/33		—	1,80–2,20	28
65/44	40/35		+++	0,05–0,50	95
65/44	37/35		++	0,05–0,60	93
220/45	245/30		+++	0,05–0,50	95
70/45	52/34		++	0,60–1,20	55
70/45	47/35		+++	0,10–0,80	88
50/35	34/25		++	0,05–0,70	75
54/41	55/40	1′50″	+++	0,10–1,40	91
62/42	55/36		+++	0,40–0,90	53
55/42	43/34	2′15″	+	1 –1,90	78
55/34	52/32		++	0,10–0,70	73
68/45	56/39	3′	+++	0,05–0,40	96
75/45	60/39	2′30″		0,05–0,50	75
120/45	66/37		+++	0,05–0,40	90
60/28	40/25		+	1,20–2,40	64
45/25	35/30	2′35″	+	0,70–1,70	65
40/33	55/35		++	0,40–1,45	87
40/45	30/33	40″	+	0,40–1,60	75
36/35	28/26	1′55″			
45/42	31/34				

adică afecțiuni care evoluează de obicei cu un deficit hepatic mai discret.

În două din aceste cazuri am practicat testul hipoproconvertinemiei provocate. (Principiul acestui test, ca și tehnica sa, a fost expus în capitolul al IV-lea.)

La bolnavul L. I. (cazul 40) cu o ciroză colangitică, t. Quick a fost în repetate rînduri normal; de asemenea, toate celelalte teste de coagulare (t. proc. $43^s/42^s$, t. protr. $32^s/33^s$, t. proacc. $30^s/31^s$) au înregistrat valori normale. După 48 de ore de la administrarea a 300 mg pelentan, t. Quick a fost tot normal ($15^s/15^s$) dar t. proc. a fost net pozitiv ($70^s/42^s$).

În cazul al doilea era vorba tot de o ciroză colangitică (cazul 42), în care testele de coagulare au fost normale (t. Quick $15^s/15^s$, t. proc. $32^s/34^s$, t. protr. $24^s/27^s$, t. proacc. $20^s/24^s$); la 48 de ore după administrarea de 300 mg pelentan am găsit t. Quick $18^s/15^s$ iar t. proc. $75^s/42^s$.

Din aceste date reiese reala valoare a testului hipoproconvertinemiei provocate, care, în multe cazuri dificil de interpretat, ne permite un studiu de finețe a stării funcționale a ficatului.

În cel de-al treilea caz, în care t. proc. a fost găsit normal (cazul 41), nu am practicat testul hipoproconvertinemiei provocate.

Acest test n-a putut fi utilizat mai frecvent deoarece, reprezentînd o sensibilizare a timpului de proconvertină, aplicarea lui nu are rost și nu este concludentă decît la bolnavii hepatici la care timpul de proconvertină este negativ. Cum însă însuși timpul de proconvertină este foarte sensibil, se înțelege numărul redus de cazuri în care testul a putut fi utilizat în cadrul acestei lucrări.

Timpul de protrombină. A fost pozitiv în 34 de cazuri (82%) și negativ în opt (18%).

Timpul de protrombină-proconvertină. A fost pozitiv în 35 de cazuri (83,4%) și negativ în șapte (16,6%). Deci, ambele teste au o valoare diagnostică egală și relativ destul de mare în hepatitele cronice, fiind totuși mai puțin sensibile decît timpul de proconvertină.

Timpul de proaccelerină. Acesta a fost negativ în 34 de cazuri (82%) și pozitiv doar în opt (18%). Rezultă că *în această categorie de afecțiuni, timpul de proaccelerină nu are nici o semnificație sub raport diagnostic*; în schimb, timpul de proaccelerină pare să aibă, ca și în cazul hepatitei epidemice, o mare valoare prognostică, fiind găsit net pozitiv doar în cazuri cu evoluție severă; astfel, din cazurile noastre am găsit timpul de proaccelerină intens pozitiv în următoarele cinci cazuri:

— la bolnava O. V. (cazul 13), care prezenta o ciroză atrofică ascitogenă avansată, t. proacc. $31^s/22^s$;



— la bolnava O. C. (cazul 17), cu ciroză atrofică ascitogenă posthepatitică gravă, care a decedat la două săptămîni după determinarea t. proacc. care a fost de $35^s/25^s$;

— la bolnava E. C. (cazul 19), care a prezentat o ciroză atrofică ascitogenă la care s-a supraadăugat, probabil, o hepatită de inoculare cu evoluție dramatică — stare subcomatoasă — din care a fost scoasă după un tratament energic (cortizon). T. proacc. a fost de $33^s/25^s$;

— la bolnava D. E. (cazul 20), care a prezentat o ciroză în cadrul unui sindrom Banti avansat, cu fenomene de hipersplenism, t. proacc. $32^s/25^s$;

— la bolnava T. A. cu o ciroză atrofică ascitogenă (cazul 26), t. proacc. $35^s/21^s$.

Timpul Quick. Acesta a fost pozitiv în 29 de cazuri (69%) și negativ în 13 (31%). Din aceste cifre reiese valoarea diagnostică mult mai mică pe care o are acest test clasic față de testele amintite anterior.

Testul consumării protrombinei. Ca și în cazul hepatitelor acute, testul referitor la factorii tromboplastinici nu a arătat la nici un bolnav valori scăzute, care să denote vreun deficit în acești factori. Dimpotrivă, de obicei testul consumării protrombinei a înregistrat valori mai mari decît cele normale, ceea ce reflectă o hipoprotrombinemie. Dintre cei 24 de bolnavi cu hepatite cronice la care s-a făcut acest test, în 12 cazuri (50%) s-au găsit asemenea valori anormal de mari.

Timpul de coagulare al plasmei recalcificate a fost normal în aproape toate cazurile (38 de cazuri), fiind moderat crescut doar în patru. Aceasta arată, ca și în cazul hepatitelor acute, largile posibilități pe care le are organismul ca, grație mecanismului complex al coagulării, să poată suplea deficitul în factorii de origine hepatică prin factorii de origine extrahepatică.

Concluzii

Testele de coagulare sînt foarte sensibile pentru depistarea insuficienței hepatice în cursul hepatitelor cronice și a cirozelor. Față de clasicul t. Quick, care a fost găsit pozitiv doar în 69% din cazuri, t. proc. prezintă o sensibilitate mult mai mare, fiind găsit pozitiv în 93% din cazuri. O valoare diagnostică intermediară între aceste două teste o au t. protr. și t. p. + p. care au fost pozitive respectiv în 82 și 83,4% din cazuri.

— În cazurile de hepatită cronică cu o deficiență funcțională hepatică latentă care nu poate fi pusă în evidență prin testele de coagulare amintite, practicarea testului hipoprotrombinemiei provocate și mai ales testul hipoproconvertinemiei provocate sînt deosebit de utile, ele permițînd de obicei decelarea deficitului funcțional hepatic.

Nr.	Numele	Diagnosticul	T. Howell	T. Quick	T. protrombină	T. proaccelerină
				Rrezultatele exprimate		
1	S. I.	Melanom hepatic	2'05"	13/12	30/15	14/12
2	H. S.	Colecistită cronică	1'05"	14/14	21/20	20/20
3	H. B.	Colecistită subacută	1'05"	15/14	23/20	21/22
4	M. Dtr.	Colecistită cronică	1'45"	15/15	32/34	21/20
5	B. S.	Colecistită cronică	2'20"	15/15	33/28	21/20
6	S. D.	Angiocolită	1'50"	15/14	34/35	23/23
7	P. F.	Litiază biliară	1'40"	13/14	30/31	20/23
8	H. M.	Colecistită cronică	1'45"	14/14	30/35	21/23
9	M. E.	Colecistită cronică	2'20"	14/15	27/28	20/20
10	M. G.	Calculoză biliară	1'15"	14/14	34/35	22/23
11	A. R.	Icter mecanic	1'35"	19/16	42/31	25/25
12	D. Gh.	Calculoză biliară	1'15"	15/15	29/27	25/24
13	I. I.	Icter mecanic	1'40"	16/15	45/30	24/24
14	P. I.	Icter hemolitic	1'20"	14/15	30/27	24/24
15	D. D.	Lambliază	1'40"	15/14	32/30	24/23

— În genere, în hepatitele cronice și ciroze t. proacc. este negativ sau slab pozitiv; un t. proacc. net pozitiv are o semnificație prognostică nefavorabilă, el trădînd o deficiență accentuată a funcției hepatice.

— În hepatitele cronice și ciroze nu se pune în evidență scăderea factorilor tromboplastinici din sînge, testul consumării protrombinei neînregistrînd valori în acest sens.

— În hepatitele cronice și ciroze, t. c. global al plasmei nu este modificat, probabil prin suplearea deficitului în factori cu origine hepatică prin factorii de coagulare cu origine extrahepatică.

BOLNAVI CU ALTE AFECȚIUNI HEPATICE

Din acest grup fac parte 15 bolnavi cu diverse afecțiuni hepato-veziculare altele decît hepatita epidemică, hepatita cronică sau ciroză.

În tabelul 3 sînt redate rezultatele obținute la acești bolnavi. Rezumatul foilor de observație se găsesc în anexa 3.

Din analiza acestor rezultate se observă că în toate afecțiunile căilor biliare care nu s-au asociat și cu o leziune hepatică, testele de coagulare au fost normale.

Ele au fost găsite crescute doar la trei bolnavi și anume: într-un caz de melanom hepatic avansat (cazul 1) și în două cazuri de ictere mecanice prelungite (cazurile 11 și 13).

AFECŢIUNI HEPATICE

Tabelul 3

T. proconvertină	T. protrombină + proconvertină	Testul consumării protrombinei	Takata-Ara	Gross	Timol în în unităţi
în secunde					
57/18	37/20	5′30″	++	0,40—1,40	70
31/28	30/28	2′20″	+	0,60—1,60	60
32/28	27/28	1′15″	—	1,80—2	20
40/40	32/31		++		35
40/38	32/33		—	1,80—2,60	40
50/45	32/35		—	1,20—2,60	10
45/44	30/32		—		20
45/44	32/35				
40/37	30/33		—	1,10—2	10
40/36	35/35		—	1,20—2	45
58/41	63/40		—	0,60—2,40	30
37/34	32/30		—	1,20—2	25
53/36	50/35	1′55″	+++	0,25—1,10	22
37/34	32/30	50″	—	0,80—1,80	53
35/30	40/35	55″	—	1,40—2	26

BOLNAVI CU AFECŢIUNI EXTRAHEPATICE

Au fost studiaţi 45 de bolnavi cu afecţiuni extrahepatice. Rezultatele obţinute sînt expuse în tabelul 4, iar rezumatul foilor de observaţie în anexa 4.

Din analiza acestui tabel reies unele fapte interesante de scos în evidenţă.

1. Dacă din rezultatele obţinute cu testele de coagulare în afecţiunile hepatice acute şi cronice reiese sensibilitatea acestor teste, din datele găsite la bolnavii cu afecţiuni extrahepatice reiese specificitatea acestor teste.

Într-adevăr, dintre cei 45 de bolnavi studiaţi, aceste teste au fost negative în 41 de cazuri şi pozitive doar în patru, la care de altfel, la reconsiderarea cazului, existenţa unei insuficienţe funcţionale hepatice se şi impunea (cazurile 2, 13, 17, 30)

Prezentăm pe scurt aceste cazuri :

Cazul 2. V. F. ; este vorba de un agricultor în vîrstă de 63 de ani internat cu diagnosticul de gastrită ; prezintă de mulţi ani simptome dispeptice ; a uzat mult de alcool. La examenul obiectiv, ficatul depăşeşte rebordul costal cu 2 cm, duritate crescută. Chimism gastric : anaciditate. Probele de disproteinemie sînt negative dar probele de coagulare, în special cele mai sensibile dintre ele, sînt pozitive : t. proc. 50″/40″. Diagnosticul, care iniţial fusese de gastrită, a fost, după un studiu clinic şi de laborator, reconsiderat în felul următor : etilism cronic, gastrită anacidă, ciroză hepatică incipientă.

Cazul 13. D. C. se internează cu diagnostic de lumbago ; în fapt prezintă parestezii în regiunea toracică, abdominală şi lombară. A abuzat de alcool. La exa-

Nr.	Bolnav	Diagnostic	T. Howell	T. Quick	T. protrombină	T. proaccelerină
				Rezultatele exprimate		
1	S. G.	Boala ulceroasă-melenă	2'50"	15/15	30/28	23/25
2	V. F.	Gastrită etilică	3'	16/15	32/28	25/25
3	N. Dtr.	Pneumonie stîngă	45"	14/15	23/20	20/20
4	T. S.	Boală hipertensivă	45"	13/14	22/20	20/20
5	S. S.	Adenopatie tuberculoasă	48"	14/14	24/20	20/20
6	S. T.	Pleurită dreaptă	48"	14/14	22/25	18/20
7	T. E.	Poliartrită cronică evolutivă	2'30"	15/15	31/28	25/25
8	T. M.	Boală-mitrală	1'45"	13/14	25/25	16/18
9	P. I.	Polinevrită	1'	13/14	20/20	20/20
10	I. A.	Amigdalită cronică	2'25"	15/15	32/31	22/22
11	G. I.	Angină pectorală	1'20"	14/15	42/40	25/25
12	S. P.	Neoplasm gastric	1'20"	15/15	40/40	26/25
13	D. C.	Parestezii etilice	2'25"	16/15	35/28	22/20
14	M. S.	Leucoză mieloidă acută, sindrom hemoragic	2'45"	15/15	30/28	21/20
15	Z. C.	Lombosciatică	2'10"	15/15	34/32	21/20
16	B. G.	Leucoză limfatică cronică	2'	15/15	34/34	20/21
17	P. D.	Pseudoreumatism infecțios	1'45"	18/15	70/35	24/22
18	L. I.	Botriocefaloză	2'15"	15/15	35/33	22/20
19	C. D.	Neoplasm mamar	1'35"	15/15	28/33	30/31
20	I. M.	Pneumotorax spontan-astm bronșic	2'10"	15/15	32/33	33/31
21	B. C.	Psihastenie	1'40"	15/15	23/22	25/25
22	R. I.	Graviditate	1'20"	12/15	25/35	22/23
23	V. C.	Apendicită cronică	2'05"	15/15	32/31	26/25
24	A. S.	Epistaxis repetat	1'50"	15/15	32/31	25/25
25	G. R.	Astenie	1'55"	16/16	31/32	25/25
26	P. C.	Astenie	1'55"	16/16	28/30	30/30
27	R. Z.	Astenie	1'20"	16/16	30/30	30/30
28	S. D.	Boală ulceroasă	1'45"	15/15	27/29	24/25
29	R. C.	Colecistită cronică	1'50"	15/15	27/27	25/25
30	N. S.	Boală mitrală-insuficiență cardiacă	1'50"	16/15	32/27	25/24
31	S. G.	Corticopleurită stîngă	1'15"	15/15	34/30	25/23
32	W. A.	Sindrom hemoragic	1'50"	15/15	33/30	23/23
33	D. A.	Astenie	1'35"	14/15	30/32	23/24
34	S. D.	Pneumonie virotică	1'30"	15/15	30/32	32/33
35	F. G.	Tuberculoză pulmonară - hemoptizii	1'50"	14/15	33/33	30/31
36	I. C.	Calculoză renală	1'40"	15/15	33/32	31/31
37	S. I.	Boală ulceroasă	1'10"	14/15	31/32	24/25
38	A. E.	Purpură vasculară	2'25"	15/15	35/30	25/24

 Tabelul 4

T. proconvertină (în secunde)	T. protrombină × proconvertină (în secunde)	Testul consumării protrombinei	Takata – Ara	Gross	Timol în unități
41/40	35/35		—	1,90 – 2,60	10
50/40	37/35		—	1,40 – 2	36
27/25	27/30	1′30″			
24/25	30/30	45″	—	0,70 – 1,70	40
28/25	27/30	1′40″	+	0,50 – 1,50	70
28/25	25/30	55″			
40/40	37/35		++	0,30 – 1,30	54
30/28	33/30	2′05″	—	1,80 – 2,40	35
28/25	29/28	2′15″	++	0,40 – 1,40	85
35/35	33/35	1′10″			
48/50	42/45	1′30″	—	1,90 – 2,40	17
55/50	50/45	2′10″	+	0,60 – 1,60	57
60/35	45/33				
40/38	30/33		+	0,8 – 1,8	65
40/40	31/30				
42/40	30/31				
150/45	85/30		+	0,40 – 1,40	70
45/45	37/37				
45/43	32/30				
50/45	35/30				
35/35	26/25	2′40″	+	1,40 – 2,40	65
30/44	31/35				
43/41	40/40		++		80
42/41	42/40				
41/42	40/40				
36/35	42/40	1′40″			
35/35	36/40	2′05″	—	1 – 2,10	58
34/37	30/32		—	1,70 – 2	47
35/34	33/32		—	1 – 2	20
55/34	33/32		—	1,80 – 2	
35/30	40/35	50″			
30/30	35/35	50″			
30/35	35/35	50″			
25/26	42/42				
35/42	24/34	30″		1 – 1,80	
42/40	34/32	40″	—	1,30 – 2	18
35/34	32/32	1′05″	+	0,70 – 1,50	43
36/35	40/35	1′30″	+++	0,05 – 0,50	85

Nr.	Bolnav	Diagnostic	T. Howell	T. Quick	T. protrombină	T. proaccelerină
				Rezultate exprimate		
39	P. G.	Calculoză biliară	1'30"	14/15	35/35	22/21
40	G. I.	Boală ulceroasă	1'	15/15	40/40	32/30
41	R. D.	Pleurezie stîngă	1'30"	15/15	34/34	22/20
42	P. N.	Purpură reumatoidă	1'30"	14/14	30/30	20/21
43	R. V.	Purpură vasculară	1'50"	14/14	32/29	20/20
44	B. I.	Fragilitate vasculară	1'15"	14/14	32/30	21/20
45	S. E.	Reticuloza histio-monocitară cronică	1'20"	16/16	30/28	30/30

menul fizic nu se găsește nimic anormal și se pune diagnosticul de parestezii etilice, diagnostic confirmat și de neurolog. Probele de coagulare au fost pozitive: t. Quick 16"/15"; t. protr. 35"/28", t. proc. 60"/35", t. p. + p. 40"/33".

Cazul 30. N. S.; este vorba de o bolnavă cu boală mitrală și insuficiență cardiacă avansată, cu repetate decompensări. Ficatul depășește cu trei laturi de deget rebordul costal, este dur, cu marginea ascuțită; ușoară ascită. Probele de disproteinemie negative (Gross 1,80—2). Testele de coagulare, în special t. proc. au fost pozitive: t. Quick 16"/15", t. protr. 32"/27", t. proc. 55"/34".

La această bolnavă, în cursul insuficienței cardiace se formase și o ciroză cardiacă.

Cazul 17. P. D.; este vorba de un bărbat de 45 de ani, care se internează pentru un pseudoreumatism infecțios. Din punct de vedere clinic, ficatul era normal. La executarea testelor de coagulare se găsesc valori net pozitive: t. Quick 18"/14", t. protr. 70"/35", t. proc. 150"/45", t. p. +p. 85"/30".

La interogarea mai amănunțită a bolnavului aflăm că a luat în zilele precedente un preparat pe bază de salicilat de sodiu; acest amănunt anamnestic nu fusese cunoscut atunci cînd i s-a recoltat sînge pentru executarea testelor de coagulare.

2. În toate celelalte 41 cazuri testele de coagulare au fost negative; printre acești bolnavi se găseau cardiaci, hipertensivi pulmonari, gastrici, reumatici, bacilari etc. Este interesant de semnalat că testele de coagulare au fost negative și în bolile de sistem în care era prins și ficatul (cazurile 14, 16, 45); acest lucru este în concordanță cu faptul bine cunoscut că în bolile de sistem cu afectarea ficatului, ca și în neoplasmele hepatice, funcția hepatică rămîne de obicei bună.

Cazul 14. M. S. este o bolnavă de 31 de ani, care se internează pentru stare febrilă, astenie progresivă, gingivoragii, paliditate.

Tegumentele și mucoasele foarte palide, sufuziuni sanguine la locul de aplicare al ventuzelor și al injecțiilor; gingivită hemoragică; adenopatii submaxilare drepte și stîngi dureroase. Splina, percutabilă pe cinci laturi de deget, depășește rebordul costal cu două laturi de deget. Ficatul depășește rebordul costal cu 2 cm.

Hemograma: hematii 2 060 000; hemoglobina 36 %; leucocite 42 000; trombocite 48 000. Formula leucocitară: mieloblaști 57 %, mieloblaști atipici 23 %, promielocite 4 %, mielocite 0 %, metamielocite 2 %, segmentate 8 %, limfocite 6 %. Mielograma confirmă diagnosticul de leucoză paramieloblastică acută. Takata-Ara slab pozitiv; Gross 0,8—1,8; timol 65 u. Fibrinogenul 6,38 g ‰.

T. proconvertină	T. protrombină + proconvertină	Testul consumării protrombinei	Takata — Ara	Gross	Timol în unități
în secunde					
34/35	32/32	1′10″			
46/45	39/40	1′10″	+	0,60—1,30	50
43/42	40/38				
31/32	29/30				
30/31	32/29	1′20″			
33/31	32/29	45″			
37/36	34/36	2′50″	+	0,80—1,80	45

Testele de coagulare : t. Howell 2′45″ ; t. Quick 15″/15″ ; t. protr. 30″/28″ ; t. proc. 40″/38″ ; t. p. + p. 30″/33″ ; t. proacc. 30″/28″.

3. Rezultatele înregistrate la această grupă de bolnavi confirmă din nou nespecificitatea probelor de disproteinemie. Tabelul 5 ilustrează clar acest lucru. Dintre cei 41 de bolnavi nehepatici, la care probele de coagulare au fost negative, probele de disproteinemie au fost studiate la 20 de bolnavi ; ele au fost găsite moderat sau intens pozitive în 13 cazuri, adică într-o proporție de 65%.

Tabelul 5

Nr. caz.	Diagnosticul	Probe de coagulare	Probe de disproteinemie
1	Boală ulceroasă	—	—
4	Boală hipertensivă	—	+
5	Adenopatie tuberculoasă	—	++
7	Poliartrită cronică evolutivă	—	++
8	Boală mitrală	—	—
9	Polinevrită	—	++
11	Angină pectorală	—	—
12	Neoplasm gastric	—	+
14	Leucoză acută	—	+
21	Psihastenie	—	+
23	Apendicită cronică	—	++
27	Astenie	—	—
28	Boală ulceroară	—	+
29	Colecistită cronică	—	—
35	Tuberculoză pulmonară	—	—
36	Calculoză renală	—	—
37	Boală ulceroasă	—	+
38	Purpură vasculară	—	+++
40	Boală ulceroasă	—	+
45	Reticuloză histio-monocitară	—	+

CONCLUZII GENERALE

1. Progresele recente înregistrate în domeniul coagulării, prin descoperirea unor noi factori de coagulare şi izolarea de noi diateze hemoragice, şi-au găsit aplicări largi şi în alte ramuri ale medicinei. Unul dintre aceste aspecte, de o mare importanţă practică, o constituie explorarea funcţională a ficatului prin teste care se bazează pe dozarea unor factori de coagulare sintetizaţi de ficat.

2. Motivele pentru care aceste teste de coagulare pot fi socotite probe funcţionale hepatice valabile sînt următoarele:

a) sinteza exclusiv hepatică a proconvertinei, protrombinei şi sinteza, cel puţin parţial hepatică, a proaccelerinei, precum şi faptul că în cazul primilor doi factori, cu excepţia vitaminei K, în metabolismul şi circuitul lor în organism nu intervine nici un alt factor care să poată masca eventualele variaţii provocate de tulburarea funcţiei hepatice;

b) sinteza moleculei de proconvertină sau protrombină, care sînt α- *globuline*, este un proces complex, greu de executat pentru celula hepatică şi de aceea sensibil la cele mai discrete alterări ale funcţiei acesteia;

c) concentraţia în plasmă a acestor factori de coagulare este foarte redusă, deci sinteza lor necesită cantităţi minime de aminoacizi şi de aceea, practic, nivelul lor în plasmă nu este influenţat de eventuale carenţe alimentare sau tulburări de resorbţie.

d) testele de coagulare se execută în plasmă şi deci se elimină factorul de eroare legat de intervenţia rinichiului;

e) *singurul factor extrahepatic care intervine în menţinerea* proconvertinemiei şi protrombinemiei este vitamina K; în cazul existenţei unor tulburări în circuitul vitaminei K, acest factor de eroare poate fi uşor înlăturat prin administrarea parenterală a acesteia.

3. Sensibilitatea mai mare a t. proc., t. protr. și a t. p.+p. față de tehnica clasică a lui Quick se explică prin următoarele :

a) în testele amintite mai sus se lucrează cu plasmă diluată, ceea ce permite deplasarea variațiilor acestor factori din zona modificărilor dificil de pus în evidență în zona modificărilor ușor de pus în evidență ;

b) la timpul Quick, care este un timp în funcție de protrombină, proconvertină și proaccelerină, variațiile factorului cel mai sensibil la deficiențele funcției hepatice (proconvertina) sînt de multe ori mascate prin variațiile mult mai mici sau nule ale protrombinei și în special ale proaccelerinei. Cu *tehnicile utilizate de noi*, acest inconvenient nu există.

4. Testele de coagulare referitoare la factorii de coagulare cu sinteză extrahepatică (factorii tromboplastinici), cum este testul consumării protrombinei, nu sînt utile pentru explorarea funcției hepatice decît în măsura în care exprimă indirect o hipoprotrombinemie.

5. De asemenea, timpul de coagulare global al plasmei nu ne dă indicații cu privire la starea funcțională a ficatului, probabil datorită supleării deficitului factorilor de origine hepatică de către ceilalți factori ai coagulării.

6. Concluziile ce se degajează din studiul testelor de coagulare referitoare la factorii sintetizați în ficat (t. Quick, t. proc., t.protr., t. p. + p. și t. proacc.) la bolnavii cu diverse afecțiuni hepatice sînt următoarele :

a) în toate afecțiunile care evoluează cu o atingere a funcției hepatice, aceste teste sînt pozitive în marea majoritate a cazurilor. Cel mai sensibil s-a dovedit a fi t. proc. (pozitiv în 97% din cazurile de hepatită epidemică și în 93% din cazurile de ciroză). T. protr. și t. p. + p. sînt și ele pozitive în majoritatea cazurilor.

Aceste teste de coagulare au și o valoare prognostică, în sensul că găsirea unor valori foarte ridicate indică un prognostic sever, deseori fatal ;

b) t. proacc. este mult mai puțin sensibil la alterearea funcției hepatice. De obicei el este negativ, atît în hepatita epidemică, cît și în cirozele de gravitate mică sau medie. Este găsit net pozitiv doar în cazurile care evoluează cu insuficiență hepatică marcată și de aceea un t. proacc. net pozitiv este de o semnificație prognostică nefavorabilă.

c) marea importanță a testelor de coagulare este demonstrată și de paralelismul care există între variațiile valorilor acestor teste și cele ale aspectelor clinice legate de funcția hepatică. Astfel în hepatita epidemică, unde, în cazurile benigne, funcția he-

patică și concomitent starea generală a bolnavului se ameliorează mult după primele zile de icter, testele de coagulare se negativează, de regulă, după prima săptămînă de icter. Găsirea testelor de coagulare pozitive într-o perioadă mai tardivă indică o evoluție prelungită sau gravă a hepatitei epidemice; de aici rezultă un alt aspect al semnificației prognostice pe care o au testele de coagulare în hepatita epidemică.

7. În foarte rarele cazuri de afecțiuni hepatice cu o deficiență funcțională hepatică latentă, nedepistabilă prin testele de coagulare mai sus amintite, testul hipoprotrombinemiei provocate și mai ales testul hipoproconvertinemiei provocate — test propus de autor — sînt de un mare folos, ele permițînd, de obicei, punerea în evidență a deficitului funcției hepatice.

8. Dacă din rezultatele obținute cu testele de coagulare la bolnavii cu afecțiuni hepatice acute și cronice reiese marea sensibilitate a acestor teste pentru punerea în evidență a unui deficit funcțional hepatic, rezultatele înregistrate la bolnavii cu afecțiuni extrahepatice demonstrează marea specificitate a acestor teste, ele fiind găsite negative în toate cazurile în care funcția hepatică era indemnă.

Sub acest raport valoarea testelor de coagulare este superioară probelor de disproteinemie, care sînt nespecifice.

9. Rezultatele prezentate în această lucrare ne permit să recomandăm utilizarea și încetățenirea acestor teste în laboratoarele serviciilor de medicină internă și de boli contagioase.

Dar studiile noastre, ca și studiile celorlalți autori care s-au ocupat de această problemă, au un caracter preliminar, fiind făcute pe un număr de bolnavi relativ redus. Numai utilizarea acestor teste pe scară largă va permite precizarea definitivă a valorii pe care aceestea o au pentru studiul funcției hepatice.

BOLNAVII CU HEPATITĂ EPIDEMICĂ [1]

1. G. P., 15 ani. Debut insidios, cu dureri uşoare în hipocondrul drept, inapetenţă, greaţă. După 3—4 zile, urini hipercrome, apoi coloraţie subicterică. La examenul fizic: uşoară coloraţie icterică, ficatul depăşeşte rebordul costal cu 2 cm, splina nepercutabilă, nepalpabilă. Evoluează tot timpul cu o stare generală bună.

Takata-Ara +, Gross 0,50—1,50, timol 22 u. În urină urobilinogenul crescut, pigmenţi ++.

În a cincea zi de icter: t. H. 1′30″, t. Q. 15′/15″, t. protr. 45″/35″, t. proacc. 25″/24″, t. proc. 54″/37″, t. p. + p. 50″/35″, cs. protr. 20′05″.

În a zecea zi de icter: t. H. 1′30″, t. Q. 14″/14″, t. protr. 34″/35″, t. proacc. 21″/22″, t. proc. 36″/35″, t. p. + p. 33″/32″, cs. protr. 1′45″.

La ieşirea din spital la 2 săptămîni de la internare: starea generală bună; complet decolorat; ficatul la rebordul costal; Takata-Ara +, Gross 0,60—1,50, timol 10 u.

2. I. D., 26 de ani. Se simte brusc rău, greaţă, inapetenţă, subicter. După cîteva zile, coloraţie icterică; ficatul depăşeşte rebordul costal cu 2 cm, uşor sensibil. Splina percutabilă pe trei laturi de deget.

Takata-Ara ++, Gross 0,30—1, timol 20 u.

În a doua zi de icter: t. H. 2′20″, t. Q. 16″/15″, t. protr. 40″/28″, t. proacc. 20″/20″, t. proc. 75″/35″, t. p. + p. 50″/33″, cs. protr. 1′50″.

3. C. A., 30 de ani. Debut cu dureri abdominale, febră, fenomene dispeptice. După 10 zile, urini hipercrome, apoi subicter, care se intensifică progresiv. Ficat şi splină în limite normale.

Takata-Ara ++, Gross 0,40—1,40. În urină: urobilinogenul crescut, pigmenţi biliari ++.

În a şasea zi de icter: t. H. 1′30″, t. Q. 16″/15″, t. protr. 43″/32″, t. proacc. 25″/24″, t. proc. 50″/35″, t. p. + p. 40″/32″, cs. protr. 2′/10″.

În a zecea zi de icter: t. H. 1′45″, t. Q. 14″/14″, t. protr. 34″/35″, t. proacc. 21″/23″, t. proc. 45″/44″, t. p. + p. 27″/31″, cs. protr. 1′50″.

---

[1] Prescurtări: timpul Howell — t. H.
timpul Quick — t. Q.
timpul de protrombină — t. protr.
timpul de proaccelerină — t. proacc.
timpul de proconvertină — t. proc.
timpul de protrombină + proconvertină — t. p. + p.
testul consumării protrombinei — cs. protr.

La ieşirea din spital: starea generală bună, ficat normal.

4. I. A., 33 de ani. Timp de 10 zile are greaţă, inapetenţă; apoi urini hipercrome şi coloraţie icterică progresivă; ficatul în limite normale, splina nepercutabilă, nepalpabilă.

Takata —, Gross 0,60—1,60, timol 18 u. În urmă: urobilinogenul crescut, pigmenţi ++.

În a cincea zi de icter: t. H. 1′10″, t. Q. 20″/15″, t. protr. 51″/31″, t. proacc. 30″/24″, t. proc. 74″/35″, t. p. + p. 62″/32″, cs. protr. 2′10″.

În a opta zi de icter: t. H. 1′20″ t. Q. 15″/15″ t. protr. 35″/35″ t. proacc. 21″/22″, t. proc. 33″/34″, t. p. + p. 35″/32″ cs. protr. 1′50″.

La ieşirea din spital: starea generală bună, uşoară coloraţie subicterică.

5. I. St. 23 de ani. O săptămînă prodrome digestive şi stare de astenie apoi urini hipercrome şi sindrom icteric. Ficatul depăşeşte rebordul cu un lat de deget; splina în limite normale.

Takata +, Gross 0,40—1,50, timol 10 u.

În a patra zi de icter: t. H. 50″, t. Q. 17″/15″, t. protr. 55″/31″, t. proacc. 25″/24″, t. proc. 68″/35″, t. p. + p. 50″/32″, cs. protr. 2′20″.

În a şaptea zi de icter: t. H. 1′05″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 31″/35″, t. proac. 19″/22″, t. proc. 34″/34″, t. p. + p. 29″/32″, cs. protr. 1′30″.

Bolnavul pleacă după 2 săptămîni, cu starea generală bună, urini normal colorate, apetit prezent, ficat la rebord.

6. A. P., 25 de ani. Timp de 2 săptămîni prezintă mialgii, artralgii, astenie; apoi apare sindromul icteric. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 2 cm, uşor sensibil; splina palpabilă în inspiraţie profundă, percutabilă.

Takata —, Gross 0,70—1,80, timol 7 u.

În a cicea zi de icter: t. H. 1′40″, t. Q. 17″/15″, t. protr. 37″/31″, t. proacc. 25″/24″, t. proc. 45″/35″, t. p. + p. 45″/32″, cs. protr. 1′45″.

În a opta zi de icter: t. H. 1′30″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 30″/35″, t. proacc. 20″/22″, t. proc. 36″/34″, t. p. + p. 29″/32″, cs. protr. 1′25″.

Pleacă cu stare generală bună, apetit normal, urini normal colorate, ficatul la rebordul costal.

7. A. S., 21 de ani. Timp de o săptămînă, prodrome digestive, apoi sindrom icteric. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 2 cm, uşor sensibil, splina în limite normale.

Takata ++, Gross 0,50—1,30, timol 10 u.

În a cincea zi de icter: t. H. 1′25″, t. Q. 16″/15″, t. protr. 47″/31″, t. proacc. 30″/24″, t. proc. 66″/35″, t. p. + p. 50″/32″, cs. protr. 2′.

În a opta zi de icter: t. H. 1′25″, t. Q. 13″/15″, t. protr. 32″/35″, t. proacc. 22″/22″, t. proc. 35″/34″, t. p. + p. 30″/32″, cs. protr. 1′30″.

La plecare: stare generală bună, ficatul la rebordul costal.

Takata Ara ++, Gross 0,30—1,40, timol 10 u.

8. R. A., 36 de ani. Debut cu astenie, cefalee, inapetenţă, apoi sindrom subicteric. Ficatul şi splina în limite normale. În urină: urobilinogen crescut, pigmenţi +. Takata —, Gross 1/2, timol 10 u.

În a cincea zi de icter: t. H. 1′10″, t. Q. 19″/15″, t. protr. 47″/30″, t. proacc. 25″/24″, t. proc. 58″/36″, t. p. + p. 43″/30″, cs. protr. 2′10″.

În a noua zi de icter: t. H. 50″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 29″/31″, t. proacc. 24″/24″, t. proc. 34″/35″, t.p. + p. 32″/32″, cs. protr. 1′40″.

Pleacă din spital uşor subicter, stare generală bună, ficat la rebord costal.

9. I. G., 25 de ani. Timp de 10 zile prezintă artralgii, febră, astenie, apoi sindrom icteric. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 4 cm.

Takata ++, Gross 0,20—1, timol 20 u.

În a cincea zi de icter: t. H. 1′50″, t. Q. 16″/15″, t. protr. 45″/30″, t. proacc. 25″/24″, t. proc. 50″/36″, t. p. + p. 45″/35″, cs. protr. 1′/45″.

În a zecea zi de icter : t. H. 1′35″, t. Q. 14″/15″, t. protr. 28″/31″, t. proacc. 24″/24″, t. proc. 30″/31″, t. p. + p. 31″/32″, cs. protr. 1′05″.

La ieşirea din spital : starea generală bună, ficatul la rebord, Takata negativ, Gross 0,70—1,90, timol 10 u.

10. P. S., 19 ani. Timp de 20 de zile, prodrome digestive, cefalee, apoi se instalează sindromul icteric. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 2 cm, splina percutabilă pe trei laturi de deget, palpabilă. Takata +, Gross 0,50—1,60, timol 12 u.

În a 12-a zi de icter : t. H. 1′30″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 35″/35″, t. proacc. 26″/24″, t. proc. 38″/36″, t. p. + p. 34″/35″, cs. protr. 1′.

În a 18-a zi de icter : t. H. 1′20″, t. Q. 14″/15″, t. protr. 31″/31″, t. proacc. 25″/24″, t. proc. 32″/31″, t. p. + p. 35″/32″, cs. protr. 45″.

La ieşirea din spital : stare generală bună, urină de culoare normală. Takata —, Gross 0,60—1,60, timol 12 u.

11. S. I., 18 ani. Prodrome digestive, durere epigastrică, după o săptămînă, sindrom icteric moderat. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 3 cm, splina în limite normale.

Takata —, Gross 0,50—1,50, timol 16 u. În urină : pigmenţii biliari absenţi, urobilinogen crescut.

În a cincea zi de icter : t. H. 1′25″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 40″/35″, t. proacc. 24″/24″, t. proc. 46″/36″, t. p. + p. 42″/35″, cs. protr. 1′30″.

În a opta zi de icter : t. H. 1′35″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 29″/31″, t. proacc. 24″/24″, t. proc. 34″/35″, t. p. + p. 32″/32″, cs. protr. 1′.

La ieşirea din spital : stare generală bună, ficatul în limite normale. Takata +, Gross 0,50—1,60, timol 14 u.

12. G. S., 28 de ani. Prodrome digestive o săptămînă, apoi sindrom icteric moderat. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 2 cm, uşor sensibil, splina percutabilă pe trei laturi de deget. Takata ++, Gross 0,25—1,30, timol 22 u. În urină : urobilinogen crescut, pigmenţi +.

În a cincea zi de icter : t. H. 1′50″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 40″/35″, t. proacc. 22″/22″, t. proc. 45″/34″, t. p. + p. 37″/32″, cs. protr. 1′10″.

Pleacă din spital după 2 săptămîni, cu stare generală bună, ficat normal.

13. C. C., 45 de ani. Prodrome gripale, febră, cefalee, apoi sindrom icteric foarte discret. Ficatul depăşeşte rebordu-l costal cu 4 cm, splina în limite normale.

Takata —, Gross 1—2, timol 4 u. În urină : urobilinogen crescut, pigmenţi +.

În a cincea zi de icter : t. H. 1′40″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 29″/35″, t. proacc. 20″/22″, t. proc. 35″/34″, t. p. + p. 32″/32″, cs. protr. 2′10″.

În a zecea zi de icter : t. H. 1′40″, t. Q. 12″/15″, t. protr. 35″/40″, t. proacc. 28″/32″, t. proc. 39″/45″, t. p. + p. 30″/29″, cs. protr. 2′10″.

La ieşirea din spital : starea generală bună, complet decolorat, ficatul la rebord. Takata —, Gross 0,60—1,20, timol 14 u.

14. P. V., 42 de ani. Sindrome digestive o săptămînă, apoi sindrom icteric progresiv. Ficatul şi splina în limite normale.

Takata +, Gross 0,50—1,50, timol 20 u. În urină : pigmenţi ++, urobilinogen crescut.

În a 14-a zi de icter : t. H. 1′10″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 41″/40″, t. proacc. 32″/32″, t. proc. 47″/45″, t. p. + p. 40″/39″, cs. protr. 1′35″.

Pleacă din spital uşor subicteric, stare generală bună, apetit prezent.

15. M. M., 45 de ani. A prezentat 2 săptămîni astenie, stare subfebrilă, mialgii, inapetenţă, apoi sindrom icteric progresiv. Se internează la 2 săptămîni după începutul icterului ; ficatul depăşeşte rebordul costal cu 4 cm, splina percutabilă şi palpabilă în inspiraţie, stare generală proastă ; apare lichid de ascită, meteorism, intră în stare subcomatoasă, cu crize de excitaţie motorie ; apar echimoze. După un tratament intens iese din starea subcomatoasă, dar starea generală se menţine gravă, ascita persistă ; este scoasă din spital de familie.



Probele de coagulare făcute în a 19-a zi de icter (în cursul stării subcomatoase): t. H. 1′20″, t. Q. 31″/15″, t. protr. 190″/41″, t. proacc. 65″/32″, t. proc. 240″/45″, t. p. + p. 165″/40″, cs. protr. 8′.

16. C. I. După 14 zile de prodrome digestive se instalează sindromul icteric. Ficatul depășește rebordul costal cu 2 cm, splina percutabilă pe trei laturi de deget.

Takata ++, Gross 0,40—1,50, timol 12 u.

În a cincea zi de icter: t. H. 1′15″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 40″/35″, t. proacc. 22″/22″, t. proc. 50″/34″, t. p. + p. 40″/32″, cs. protr. 1′40″.

În a zecea zi de icter: t. H. 1′, t. Q. 16″/16″, t. protr. 40″/40″, t. proacc. 30″/32″, t. proc. 45″/45″, t. p. + p. 42″/39″, cs. 1′30″.

La ieșire din spital stare generală bună, ficatul în limite normale.

17. M. C. Debut insidios, cu fenomene dispeptice care durează 4 zile, după care se instalează un sindrom icteric. Ficatul în limite normale, splina percutabilă și palpabilă în inspirație.

Takata +, Gross 0,60—1,50, timol 14 u.

În a șasea zi de icter: t. H. 1′50″, t. Q 18″/15″, t. protr. 39″/35″, t. proacc. 20″/22″, t. proc. 43″/34″, t. p. + p. 41″/32″, cs. protr. 2′.

În a—11-a zi de icter: t. H. 1′25″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 38″/40″, t. proacc. 32″/32″, t. proc. 43″/45″, t. p. + p. 40″/39″, cs. protr. 2′.

La plecare: stare generală bună, complet decolorat, ficatul în limite normale.

18. S. C. În urmă cu 3 luni vaccinat T.A.B.; fără prodrome; se instalează un sindrom icteric progresiv. Ficatul depășește rebordul costal cu 2 cm, splina normală.

Takata +++, Gross 0,15—1, timol 22 u. În urină: pigmenți +, urobilinogen crescut.

În a șaptea zi de icter: t. H. 1′20″, t. Q. 16″/16″, t. protr. 43″/40″, t. proacc. 31″/34″, t. proc. 45″/45″, t. p. + p. 42″/39″, cs. protr. 1′/40″.

La ieșire: stare generală bună, ficat normal, probele de disproteinemie pozitive.

19. S. M. Cu 3 luni în urmă vaccinat T.A.B. Debut insidios, prodrome digestive, apoi sindrom icteric. Ficatul și splina în limite normale.

Takata —, Gross 1,70—1,80, timol 12 u.

În a noua zi de icter: t. H. 1′25″, t. Q. 13″/16″, t. protr. 35″/40″, t. proacc. 28″/32″, t. proc. 37″/45″, t. p. + p. 35″/39″, cs. protr. 1′30″.

La ieșirea din spital: stare generală bună, decolorat, ficat în limite normale.

20. B. F., 56 de ani. Prodrome dispeptice, artralgii și mialgii. După 6 zile apare sindromul icteric. Ficatul depășește rebordul costal cu 2 cm, sensibil, splina nepercutabilă.

Takata ++, Gross 0,50—1,50, timol 16 u. În urină: urobilinogen crescut, pigmenți ++.

În a cincea zi de icter: t. H. 1′05″, t. Q. 18″/16″, t. protr. 50″/40″, t. proacc. 32″/32″, t. proc. 63″/45″, t. p. + p. 48″/39″, cs. protr. 1′10″.

În a 19-a zi de icter: t. H. 1′30″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 30″/30″, t. proacc. 21″/20″, t. proc. 32″/31″, t. p. + p. 32″/32″, cs. protr. 1′25″.

Evoluție bună, deși ușor prelungită; pleacă din spital după cca. 1 lună de internare, cu stare generală bună, ficatul normal.

La ieșire: Takata ++, Gross 0,30—1,40, timol 20 u.

21. B. Tr., 22 de ani. Prodrome articulare timp de 5 zile, apoi sindrom subicteric în cursul căruia fenomenele articulare se exacerbează. Ficatul și splina în limite normale.

Takata +++, Gross 0,25—0,80, timol 22 u.

În a patra zi de icter: t. H. 1′45″, t. Q. 17″/15″, t. protr. 53″/26″, t. proacc. 18″/18″, t. proc. 60″/28″, t. p. + p. 54″/25″, cs. protr. 2′.

În a noua zi de icter: t. H. 2′, t. Q. 15″/15″, t. protr. 24″/30″, t. proacc. 18″/20″, t. proc. 27″/31″, t. p. + p. 24″/29″, cs. protr. 1′30″.

Pleacă din spital cu stare generală bună, ficatul la rebordul costal.

22. B. C. 41 de ani. Prodrome gripale, febră, mialgii; după 4 zile se instalează unsubicter progresiv. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 4 cm, sensibil, splina normală.

Takata +++, Gross 0,10—0,70, timol 22 u. În urină: pigmenţi ++, urobilinogen crescut.

În a cincea zi de icter: t. H. 2′10″, t. Q. 16″/15″, t. protr. 48″/35″, t. proacc. 24″/22″, t. proc. 68″/34″, t. p. + p. 46″/32″, cs. protr. 1′40″.

În a 11-a zi de icter: t. H. 2′, t. Q. 14″/15″, t. protr. 35″/40″, t. proacc. 27″/32″, t. proc. 39″/45″, t. p. + p. 36″/39″, cs. protr. 1′50″.

Pleacă din spital cu stare generală bună, apetit, complet decolorat, uşoară hepatomegalie. Takata +++, Gross 0,30—1,40, timol 20 u.

23. V. S. Icterul apare în cursul unui tratament antiluetic, fără prodrome, însoţit de astenie, febră, cefalee. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 4 cm, sensibil. Splina percutabilă pe trei laturi de deget.

Takata +, Gross 0,50—1,50, timol 22 u. În urină: pigmenţi ++, urobilinogen crescut.

În a cincea zi de icter: t. H. 1′30″, t. Q. 18″/15″, t. protr. 44″/26″, t. proacc. 18″/18″, t. proc. 45″/28″, t. p. + p. 48″/25″, cs. protr. 1′35″.

În a zecea zi de icter: t. H. 1′45″, t. Q. 13″/14″, t. protr. 26″/30″, t. proacc. 19″/20″, t. proc. 28″/31″, t. p. + p. 25″/29″, cs. protr. 1′15″.

Pleacă cu stare generală bună, ficatul la rebordul costal. Takata —, Gross 0,60—1,20, timol 6 u.

24. A. A. Boala a debutat cu prodrome digestive, diaree, inapetenţă, apoi apare sindromul icteric, care devine intens. Prurit accentuat, urme de grataj pe piele. Ficatul depăşeşte rebordul cu 4 cm, sensibil, splina percutabilă. Stare generală proastă, care se accentuează, bolnava devine somnolentă, ficatul se retrage sub rebord, apare o ascită fără circulaţie colaterală sau alte semne de hipertensiune portală.

Takata ++, Gross 0,20—1,40, timol 20 u. În urină: pigmenţi ++, urobilinogen crescut.

În a 26-a zi de icter: t. H. 1′40″, t. Q. 21″/15″, t. protr. 61″/26″, t. proacc. 25″/18″, t. proc. 63″/28″, t. p. + p. 60″/25″, cs. protr. 4′20″.

După alte 3 săptămîni starea generală a bolnavei s-a ameliorat întrucîtva dar subicterul şi ascita persistă încă.

25. D. M. Debut cu febră, frisoane, tulburări digestive. După cîteva zile se instalează sindromul icteric. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 6 cm, splina percutabilă şi palpabilă.

Takata intens pozitiv, Gross 0,20—0,80, timol 22 u. În urină: pigmenţi ++, urobilinogen crescut.

După internare icterul se intensifică, apare ascită, starea generală alterată. În această situaţie, în a 20-a zi de icter: t. H. 1′20″, t. Q. 21″/15″, t. protr. 70″/26″, t. proacc. 25″/18″, t. proc. 90″/28″, t. p. + p. 65″/25″, cs. protr. 3′30″. Ulterior starea generală se înrăutăţeşte progresiv, apare un sindrom hemoragic (melenă, purpură), intră în comă şi exitus.

26. S. T. Prezintă o veche ciroză compensată; fiind luetic, face tratament arseno-bismutic; în cursul tratamentului apare icterul. Ficatul depăşeşte rebordul cu 6 cm, uşor indurat, splina palpabilă, uşoară matitate declivă; hemoroizi interni, varice esofagiene, vizibile radioscopic.

Takata +++, Gross 0,15—1, timol 18 u. În urină pigmenţi ++, urobilinogen crescut.

În a 25-a zi de icter: t. H. 1′45″, t. Q. 23″/15″, t. protr. 120″/26″, t. proacc. 26″/18″, t. proc. 95″/28″, t. p. + p. 105″/25″, cs. protr. 7′15″.



Starea generală se înrăutăţeşte, ascita creşte, apare halenă hepatică, vărsături, exitus.

27. R. C. În urmă cu 2 luni i se fac injecţii intravenoase. Boala debută cu inapetenţă, vărsături, dureri abdominale, febră, artralgii şi mialgii accentuate. După 8 zile se instalează sindromul icteric. În perioada preicterică nu a ţinut regim şi a continuat activitatea. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 2 cm, sensibil, splina în limite normale.

Takata ++, Gross 0,60—1,50, timol 18 u. În urină : pigmenţi ++, urobilinogen crescut.

Starea generală se alterează progresiv, ficatul scade la 9 cm diametru. În această stare face probele de coagulare (a 21-a zi de icter) : t. H. 3′20″, t. Q. 17″/15″, t. protr. 42″/35″, t. proacc. 18″/17″, t. proc. 65″/45″, t. p. + p. 46″/37″, cs. protr. 2′10″.

Se instituie tratamentul cu ACTH, după care starea generală se ameliorează progresiv.

28. C. C. Debut insidios, mialgii, artralgii. După 8 zile se instalează sindromul icteric. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 4 cm, splina în limite normale.

Takata ++, Gross 0,30—1,20, timol 12 u. În urină : pigmenţi ++, urobilinogen crescut.

Starea generală se alterează, devine somnolent, ficatul are tendinţă de micşorare. În această stare, în a 13-a zi de icter : t. H. 2′05″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 36″/35″, t. proacc. 15″/17″, t. proc. 45″/45″, t. p. + p. 36″/37″, cs. protr. 2′. Avînd în vedere aceste rezultate, se face un prognostic favorabil. Într-adevăr în următoarele 3—4 zile starea generală începe să se amelioreze progresiv şi bolnavul îşi revine complet.

29. C. G. A fost internat în spital în a 11-a zi de icter, după ce avusese o săptămînă prodrome digestive. Prezintă tulburări digestive accentuate, adinamie marcată. Ficatul depăşeşte cu 2 cm rebordul costal, splina nepalpabilă. A doua zi intră în comă, ficatul se retrage sub rebord, apar hematemeză, agitaţie motorie, purpură. În această stare : Takata +++, Gross 0,10—0,65, timol 22 u., iar în a 13-a zi de icter : t. H. 1′30″, t. Q. 22″/15″, t. protr. 65″/35″, t. proacc. 24″/17″, t. proc. 115″/45″, t. p. + p. 62″/37″, cs. protr. 4′15″.

După o săptămînă intră în stare de comă profundă ; exitus.

30. P. A., 12 ani. Prodrome digestive cîteva zile, apoi sindrom icteric. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 3 cm, sensibil, splina percutabilă pe 3 laturi de deget.

Takata ++, Gross 0,30—1,40, timol 12 u.

În a patra zi de icter : t. H. 2′10″, t. Q. 20″/15″, t. protr. 38″/28″, t. proacc. 25″/25″, t. proc. 58″/40″, t. p. + p. 45″/35″, cs. protr. 1′50″.

În a 12-a zi de icter : t. H. 1′30″, t. Q. 12″/14″, t. protr. 20″/20″, t. proacc. 13″/14″, t. proc. 25″/24″, t. p. + p. 24″/28″, cs. protr. 1′40″.

În aceeaşi zi : Takata +, Gross 0,45—1,60, timol 18 u.

În a 14-a zi de icter copilul pleacă din spital cu un discret icter, stare generală bună.

31. L. V., 10 ani. Prezintă cefalee, astenie, greaţă, iar după 2 zile se instalează icterul. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 4 cm, splina percutabilă pe trei laturi de deget.

Takata ++, Gross 0,40—1,50, timol 20 u.

În a treia zi de icter : t. H. 2′15″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 36″/34″, t. proacc. 22″/21″, t. proc. 55″/40″, t. p. + p. 37″/31″, cs. protr. 2′10″.

La ieşire din spital, în a 13-a zi icter : t. H. 2,05″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 33″/35″, t. proacc. 24″/31″, t. proc. 45″/45″, t. p. + p. 30″/40″, cs. protr. 1′/40″. Takata ++, Gross 0,40—1,40, timol 20 u.

La plecare : stare generală bună, complet decolorat.

32. D. C., 14 ani. Se instalează un sindrom icteric fără prodrome. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 3 cm, splina în limite normale.

Takata ++, Gross 0,35—1,20, timol 10 u.
În a patra zi de icter: t. H. 1'55", t. Q. 22"/15", t. protr. 44"/34", t. proacc. 21"/21", t. proc. 70"/40", t. p. + p. 35"/31", cs. protr. 3'20".
În a 13-a zi de icter: t. H. 1'40", t. Q. 18"/15", t. protr. 52"/35", t. proacc. 30"/31", t. proc. 60"/45", t. p. + p. 60"/40", cs. protr. 2'10".
Copilul pleacă după 2 săptămîni de internare, cu stare generală bună, ficat și splina în limite normale.
33. M. S., 14 ani. Timp de 4 zile prodrome digestive, apoi icter. Ficatul depășește rebordul costal cu 2 cm, splina percutabilă pe trei laturi de deget.
Takata ++, Gross 0,30—1,40, timol 20 u.
În a cincea zi de icter: t. H. 2'20", t. Q. 20"/15", t. protr. 43"/34", t. proacc. 23"/21", t. proc. 67"/40", t. p. + p. 40"/32", cs. protr. 1'05".
Pleacă din spital cu stare generală bună, decolorată.
34. B. I., 10 ani. Prodrome digestive cîteva zile, apoi sindrom icteric. Ficatul depășește rebordul costal cu 6 cm, splina percutabilă pe trei laturi de deget, palpabilă.
Takata ++, Gross 0,50—1,40, timol 22 u.
În a patra zi de icter: t. H. 2'05", t. Q. 20"/14", t. protr. 75"/35", t. proacc. 25"/21", t. proc. 90"/45", t. p. + p. 68"/30", cs. protr. 2'10".
În a 11-a zi de icter: t. H. 1'25", t. Q. 16"/15", t. protr. 37"/35", t. proacc. 16"/15", t. proc. 46"/45", t. p. + p. 39"/40", cs. protr. 1'30".
La ieșire din spital: stare generală bună, decolorat, Takata ++, Gross 0,50—1,70, timol 18 u.
35. S. Gh., 11 ani. Prodrome febrile și digestive, după 7 zile icter. Ficatul depășește rebordul costal cu 5 cm, splina în limite normale. Takata intens pozitiv, timol 22 u.
În a șasea zi de icter: t. H. 2'10", t. Q. 23"/15", t. protr. 70"/35", t. proacc. 35"/31", t. proc. 85"/45", t. p. + p. 67"/40", cs. protr. 2'20".
În a 17-a zi de icter: t. H. 2', t. Q. 16"/16", t. protr. 31"/30", t. proacc. 20"/20", t. proc. 35"/36", t. p. + p. 34"/36", cs. protr. 2'25".
La ieșirea din spital: stare generală bună, decolorat, Takata ++, Gross 0,25—1, timol 16 u.
36. C. M., 23 de ani. Cu 4 luni în urmă face injecții intravenoase; sindromul icteric apare fără prodrome. Ficatul depășește cu 2 cm rebordul costal, splina percutabilă pe trei laturi de deget, nepalpabilă.
Takata ++, Gross 0,30—1,20, timol 22 u.
În a cincea zi de icter: t. H. 2'30", t. Q. 24"/15", t. protr. 53"/35", t. proacc. 35"/31", t. proc. 95"/45", t. p. + p. 75"/40", cs. protr 1'50".
În a 20-a zi de icter: t. H. 1'30", t. Q. 16"/16", t. protr. 30"/31", t. proacc. 21"/21", t. proc. 37"/36", t. p. + p. 34"/34", cs. protr. 1'40".
La ieșirea din spital: stare generală bună, ușoară hepatomegalie. Takata ++, Gross 0,30—1,40, timol 18 u.
37. P. M., 1 an și 6 luni. Timp de 4 zile prodrome digestive, apoi sindrom icteric. Ficatul depășește rebordul cu 6 cm, splina percutabilă, palpabilă pe două laturi de deget.
Takata ++, Gross 0,30—1,30, timol 22 u.
În a șaptea zi de icter: t. H. 2'10", t. Q. 15"/15", t. protr. 18"/23", t. proacc. 25"/25", t. proc. 31"/35", t. p. + p. 25"/26", cs. protr. 1'.
La ieșirea din spital: stare generală bună, decolorată.
38. C. S., 4 ani. Debut cu prodrome digestive; după 6 zile sindrom icteric. Ficatul depășește rebordul cu 2 cm, splina percutabilă.
În a cincea zi de icter: t. H. 1'30", t. Q. 17"/15", t. protr. 26"/23", t. proacc. 26"/25", t. proc. 47"/35", t. p. + p. 35"/26", cs. protr. 1'20".
La ieșirea din spital stare generală bună, decolorată.

39. M. S., 10 zile prodrome gripale, apoi sindrom icteric. Ficat şi splină în limite normale.

Takata ++, Gross 0,25—1,30, timol 12 u.

În a şasea zi de icter : t. H. 1′45″, t. Q. 17″/15″, t. protr. 32″/23″, t. proacc. 23″/25″, t. proc. 45″/35″, t. p. + p. 33″/26″, cs. protr. 1′05″.

În a 14-a zi de icter : t. H. 1′20″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 33″/30″, t. proacc. 32″/30″, t. proc. 36″/36″, t. p. + p. 30″/34″, cs. protr. 50″.

Iese după două săptămîni din spital, stare generală bună.

40. C. Gh., 6 ani. Prodromedigestive 2 săptămîni, apoi sindrom icteric. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 5 cm, polul inferior al splinei se palpează sub rebord.

Takata ++, Gross 0,50—1,50, timol 12 u.

În a treia zi de icter : t. H. 1′55″, t. Q. 22″/15″, t. protr. 42″/27″, t. proacc. 25″/24″, t. proc. 67″/34″, t. p. + p. 42″/30″, cs. protr. 1′40″. La plecarea din spital stare generală bună, decolorat.

41. B. D., 14 ani. Prodrome gripale, după 4 zile apare icterul. Ficatul şi splina în limite normale.

Takata ++, Gross 0,50—1,40, timol 16 u.

În a cincea zi de icter : t. H. 2′05″, t. Q. 18″/15″, t. protr. 38″/27″, t. proacc. 22″/24″, t. proc. 40″/34″, t. p. + p. 36″/30″, cs. protr. 1′25″. Pleacă cu stare generală bună. Takata ++, Gross 0,7—1,02, timol 12 u.

42. V. S., 1 an şi 1 lună. După o zi de prodrome digestive se instalează icterul. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 3 cm, splina nepalpabilă.

Takata —, Gross 1—2, timol 10 u.

În a patra zi de icter : t.H. 1′35″, t. Q. 18″/15″, t. protr. 35″/27″, t. proacc. 24″/24″, t. proc. 52″/34′, t. p. + p. 40″/30″, cs. protr. 1′25″.

La ieşirea din spital stare generală bună, uşoară hepatomegalie.

43. Z. N., 2 ani şi 5 luni. Prodrome digestive 4 zile, apoi icter. Ficatul la 4 cm sub rebord, splina percutabilă şi palpabilă sub rebord pe două laturi de deget.

Takata ++, Gross 0,25—1,10, timol 22 u.

În a patra zi de icter : t. H. 1′45″, t. Q. 16″/15″, t. protr. 30″/27″, t. proacc. 22″/24″, t. proc. 47″/34″, t. p. + p. 35″/30″, cs. protr. 2′.

Starea generală se alterează brusc, apare febră şi copilul face o bronhopneumonie bilaterală ; se administrează penicilină şi situaţia se remite.

44. G. M. Prodrome gripale, apoi se instalează icterul. Ficatul la 3 cm sub rebord, splina în limite normale.

Takata ++, Gross 0,20—1,20, timol 22 u.

În a cincea zi de icter : t. H. 2′10″, t. Q. 21″/15″, t. protr. 35″/27″, t. proacc. 21″/24″, t. proc. 50″/34″, t. p. + p. 37″/30″, cs. protr. 1′30″.

Iese din spital cu stare generală bună.

45. N. I., 12 ani. Face icter acasă şi continuă să facă eforturi (joacă fotbal), este internat după o săptămînă de icter, cu stare generală relativ bună ; ficatul depăşeşte rebordul cu 3 cm.

În a zecea zi de icter : t. H. 1′35″, t. Q. 31″/14″, t. protr. 120″/35″, t. proacc. 32″/21″, t. proc. 160″/45″, t. p. + p. 90″/30″, cs. protr. 6′.

După cîteva zile de la luarea probelor de coagulare, starea generală se alterează brusc, intră în comă şi exitus.

La necropsie se găseşte o atrofie hepatică sclero-grăsoasă.

ANEXA 2

BOLNAVII CU HEPATITE CRONICE ŞI CIROZE

1. A. Gh., 24 de ani. Sindrom Banti. Bolnavul prezintă o splenomegalie accentuată, splina depăşind rebordul costal cu un lat de palmă. Ficatul în limite normale. În antecedente : malarie. Nu prezintă semne de hipertensiune portală. Hemograma : hematii 3 800 000, trombocite 130 000, leucocite 2 300, N-1 %, S-70 %, L-10 %, M-7 %, E-4 %, H-8 %. Măduva sternală bogată, cu elemente normale.

Takata ++, Gross 0,05—0,60, timol 92 u[1]. Acid hipuric 0,38. Se face splenectomie. Hemograma : hematii 3 500 000, leucocite 9 250, N-2 %, S-63 %, E-1 %, L-15 %, M-19 %. Probele de disproteinemie se menţin însă pozitive.

Probele de coagulare : t. H. 2′, t. Q. 16″/12″, t. protr. 35″/15″, t. proacc. 17″/12″, t. proc. 53″/18″, t. p. + p. 35″/20″, cs. protr. 4′05″.

2. T. S., 26 de ani. Ciroză atrofică ascitogenă. A avut hepatită epidemică cu 3 ani în urmă. De atunci a rămas subicteric, are perioade de remisiuni, cu perioade cînd coloraţia subicterică se accentuează şi urinile se închid la culoare. Cu două săptămîni înainte de internare apar dureri abdominale şi creşterea în volum a abdomenului. Bilirubina directă 14 mg, indirectă 8 mg.

Takata +++, Gross 0,05—0,50, timol 95 u. Acid hipuric 0,49. Reacţia Coombs, aglutinine la rece şi cald negative. Rezistenţă globulară normală. Reticulocite 12 %. T. H. 40″, t. Q. 16″/14″, t. protr. 31″/20″, t. proacc. 20″/20″, t. proc. 45″/25″, t. p. + p. 35″/30″, cs. protr. 3′20″.

3. B. T., 48 de ani. Ciroză hipertrofică. Din 1940 prezintă o insuficienţă cardiacă prin scleroză miocardică. Din 1954 are fibrilaţie atrială. În aprilie 1954 face o hepatită epidemică şi de atunci ficatul rămîne mărit. Limita superioară a ficatului în spaţiul al VI-lea intercostal drept, limita inferioară depăşeşte rebordul cu 6 cm, marginea dură. Splina percutabilă pe patru laturi de deget, palpabilă. Timol 91 u.

T. H. 3′40″, t. Q. 20″/14″, t. protr. 45″/28″, t. proacc. 31″/25″, t. proc. 63″/40″, t. p. + p. 65″/35″.

4. M. Gh., 30 de ani. Ciroză atrofică ascitogenă. De 2 luni observă pierdere în greutate şi în forţă, abdomenul începe să se mărească de volum, apar o coloraţie subicterică şi edeme ale membrelor inferioare. La internare prezintă un abdomen mult mărit, ombilic deplisat, matitate declivă, ficat micşorat cu 8 cm, splina mărită se palpează la trei laturi de deget sub rebord. Bilirubina directă 16 mg,

---

[1] La bolnavii cu această categorie de afecţiuni, ca şi la bolnavii ale căror foi de observaţie rezumative vor fi expuse în anexa 3 şi 4, reacţia cu timol este normală între 0 şi 30 u.

indirectă 4 mg, Takata ++, Gross 0,05–0,50, timol 96 u. Lichidul de ascită cu Rivalta negativ, în sediment celule endoteliale.

T. H. 45″, t. Q. 19″/14″, t. protr. 32″/20″, t. proacc. 25″/20″, t. proc. 55″/25″, t. p. + p. 55″/30″, cs. protr. 3′30″.

5. J. A., 46 de ani. Ciroză atrofică ascitogenă. Bolnava a avut o hepatită epidemică în 1951, după care a rămas cu o stare de astenie permanentă. În 1953 are un nou puseu icteric care durează 3 săptămîni. În 1954 observă balonarea abdomenului, dureri abdominale, diaree. Abdomenul mărit de volum, ombilic deplisat, matitate declivă. Ficatul nu se poate palpa, polul inferior al splinei se simte în inspirație. Oligurie marcată, stare subfebrilă. Bilirubină directă 3 mg, indirectă 6 mg.

Takata ++, Gross 0,05–0,60, timol 87 u. Acid hipuric 0,46. Esofagul prezintă în treimea inferioară varice vizibile radioscopic.

T. H. 40″, t. Q. 16″/14″, t. protr. 28″/20″ t. proacc. 20″/20″, t. proc. 52″/25″, t. p. + p. 36″/30″, cs. protr. 3′40″.

6. B. J., 58 de ani. Ciroză ascitogenă. În 1954 are hepatită epidemică confirmată cu sindrom ictero-hidropigen. La internare prezintă un abdomen mărit de volum, ascită, ficatul pare a fi în limite normale, splină percutabilă pe patru laturi de deget și palpabilă sub rebordul costal.

Bilirubina directă 20 mg, indirectă 9 mg, Takata +++, Gross 0,05–0,50, timol 85 u.

Radioscopie esofagiană: varice în treimea inferioară a esofagului.

Timp de coagulare 8′, timp de sîngerare 1′30″, fibrinogen 1,50 ‰. T. H. 2′45″, t. Q. 17″/14″, t. protr. 40″/28″, t. proacc. 28″/25″, t. proc. 52″/40″, t. p.+p. 47″/35″.

7. G. L., 59 de ani. Ciroză hipertrofică. A avut un sindrom subicteric în 1953 căruia nu i-a acordat nici o importanță. În 1954, abdomenul se mărește de volum. În ianuarie 1955, la internare, abdomenul prezintă meteorism, ficatul depășește rebordul costal cu 4 cm, splina nepalpabilă, nepercutabilă. Takata ++, Gross 0,05–0,40, timol 88 u. Fibrinogen 2,42 ‰.

T. H. 42″, t. Q. 16″/14″, t. protr. 30″/20″, t. proacc. 22″/20″, t. proc. 50″/35″, t. p. + p. 40″/30″, cs. protr. 3′25″.

8. G. D., 45 de ani. Sindrom Banti. Din 1954, meteorism abdominal, astenie. În august 1954 face febră. În sînge se găsește hematozoarul și i se pune diagnosticul de ciroză hepato-splenomegalică malarică (începînd de la vîrsta de 17 ani, bolnavul a făcut repetate puseuri de malarie), face de două ori melenă. La examenul obiectiv: ficatul în limită normală, splina depășește rebordul costal cu trei laturi de deget.

Hemograma: hematii 4 120 000, trombocite 140 000, leucocite 1 750, N-8 %, S-56 %, L-28 %, M-8 %. Ușoară macrocitoză. Fibrinogen 6,4 ‰. Takata –, Gross 1,60–2, timol 80 u.

T. H. 1′45″, t. Q. 15″/14″, t. protr. 30″/20″, t. proacc. 23″/22″, t. proc. 42″/24″, t. p. + p. 50″/28″, cs. protr. 2′55″.

9. C. I., 59 de ani. Ciroză hepato-splenomegalică. În 1953 face o hepatită epidemică. Lues incomplet tratat în 1920. La internare: ficatul depășește rebordul costal cu 6 cm, margine dură, regulată. Splina percutabilă pe un lat de palmă, polul inferior palpabil sub rebordul costal.

Takata ++, Gross 0,05–0,30, timol 96 u. În urină: urobilinogen +++. În mielogramă se găsesc tulburări de diabază.

T. H. 1′30″, t. Q. 14″/14″, t. protr. 25″/20″, t. proacc. 16″/14″, t. proc. 43″/24″, t. p. + p. 42″/28″, cs. protr. 2′.

10. M. M., 72 de ani. Ciroză ascitogenă. Cu două luni înainte de internare apar: meteorism, tulburări dispeptice, mărirea de volum a abdomenului și oligurie. La examen: abdomen mărit de volum, ombilic deplisat, matitate declivă. Ficatul nu se poate delimita din cauza ascitei, splina percutabilă pe patru laturi de deget. Bilirubinemia 48 mg., Takata ++, Gross 0,05–0,60, timol 73 u.

T. H. 50″, t. Q. 13″/14″, t. protr. 43″/20″, t. proacc. 20″/20″, t. proc. 58″/24″ t. p. + p. 65″/28″, cs. protr. 2′05″.

11. C. I., 32 de ani. Ciroză hipertrofică. În 1946 face o hepatită epidemică. În 1950 acuză dureri în hipocondrul drept, greţuri, subicter, urini hipercrome. Aceste fenomene se repetă periodic. La examenul obiectiv: ficatul depăşeşte rebordul costal cu trei laturi de deget, marginea inferioară dură, regulată, nedureros la palpare.

Puncţia bioptică hepatică: spaţiile Kiernan îngroşate prin hiperplazie conjunctivă şi infiltrate cu elemente limfo-histiocitare. Scleroză discretă perivasculară şi peritrabeculară. Celulele prezintă un proces destul de avansat de degenerescenţă vacuolară, alături de aspecte de hiperplazie adenomatoasă. Celulele Kupffer în mare parte mobilizate în lumenul vascular.

Takata ++, Gross 0,05—0,40, timol 93 u.

T. H. 2′/30″, t. Q. 20″/14″, t. protr. 45″/41″, t. proacc. 24″/22″, t. proc. 55″/35″, t. p. + p. 45″/35″, cs. protr. 5′10″.

12. S. S., 21 de ani. Hepatită cronică. În iulie 1954 face o hepatită icterigenă; după 2 luni: stare de astenie, inapetenţă, greţuri. Ficatul în limite normale. Splina percutabilă, polul inferior palpabil.

Takata —, Gross 1,80—2,20, timol 50 u.

T. H. 2′25″, t. Q. 22″/15″, t. protr. 55″/31″, t. proacc. 25″/22″, t. proc. 68″/35″, t. p. + p. 48″/35″, cs. protr. 1′.

13. O. V., 58 de ani. Ciroză atrofică ascitogenă. A avut un icter în 1917; malarie în 1918; etilic. În 1954 observă mărirea de volum a abdomenului, oligurie cu urini hipercrome, dureri abdominale, edeme ale membrelor inferioare. La internare: tentă subicterică, abdomen mărit de volum, ombilic deplisat, matitate declivă. Ficatul nu poate fi palpat, splina percutabilă pe patru laturi de deget, palpabilă.

Takata +++, Gross 0,05—0,40, timol 94 u. Fibrinogen 2,50‰. Lichid de ascită: Rivalta negativ, rare limfocite şi endotelii.

T. H. 4′20″, t. Q. 30″/15″, t. protr. 60″/31″, t. proacc. 31″/22″, t. proc. 73″/35″, t. p. + p. 68″/35″, cs. protr. 8′.

14. B. G., 44 de ani. Ciroză hipertrofică. Hepatită icterigenă cu 20 de ani în urmă. Lues tratat cu arseno-bismut. În cursul tratamentului a făcut un alt icter. Etilic. La examen: abdomen nemodificat, ficatul depăşeşte rebordul costal cu 4 cm, consistenţă fermă, nedureros. Splina în limite normale.

Takata ++, Gross 0,30—1,30, timol 58 u.

T. H. 2′45″, t. Q. 22″/15″, t. protr. 42″/31″, t. proacc. 25″/22″, t. proc. 50″/35″, t. p. + p. 44″/35″, cs. protr. 3′20″.

15. D. A. 26 de ani. Ciroză atrofică ascitogenă. În 1954 face o hepatită icterigenă; după aceea rămîne cu balonări, jenă în hipocondrul drept şi subicter conjunctival. În copilărie a suferit de malarie. La examen: abdomen de aspect normal, ficatul depăşeşte rebordul costal cu 4 cm., splina percutabilă depăşeşte rebordul costal cu 6 cm. Bilirubinemia directă 8 mg, indirectă 8 mg.

Takata +, Gross 0,60—1,60, timol 45 u.

T. H. 1′30″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 53″/31″, t. proacc 24″/22″ t. proc. 53″/35″, t. p. + p. 52″/35″, cs. protr. 3′30″.

16. L. M., 33 de ani. Sindrom Banti. Bolnava a avut malarie în copilărie; de atunci ştie că a rămas cu splina mărită. În ultimul timp apar tulburări dispeptice, creştere în volum a abdomenului. La examen: abdomen mărit de volum, ombilic deplisat, matitate deplasabilă. Ficatul micşorat 7 cm diametru. Splina enormă, polul inferior ajunge la creasta iliacă. Splina se micşorează după contracţie de la 39/23 cm la 30/18 cm.

Hemograma: hematii 3 500 000, trombocite 65 000, leucocite 1 200, S-64 %, E-2 %, L-30 %, M-4 %. Bilirubinemia directă 5 mg; indirectă 3 mg; fibrinogen 4,62‰; serine 33‰; globuline 40‰.

T. H. 4′, t. Q. 26″/15″, t. protr. 63″/31″, t. proacc. 27″/22″, t. proc. 85″/35″, t. p. + p. 55″/35″, cs. protr. 2′30″.

17. O. P., 27 de ani. Ciroză atrofică, ascitogenă. În 1950 face hepatită icterigenă cu recădere. Apoi, pînă în 1954, se simte bine, dar în tot acest timp a persistat un uşor subicter conjunctival. În 1954 se instalează rapid ascită, slăbire, astenie, inapetenţă. La examen : tegumentele normal colorate, prezintă steluţe vasculare diseminate, caşexie, abdomen mult mărit de volum, ombilic deplisat, circulaţie colaterală, tip portocav. Matitate declivă. Ficatul nu se poate delimita din cauza ascitei. Splina palpabilă pe patru laturi de deget sub rebordul costal. Oligurie. În urină : urobilinogen crescut, pigmenţi ++. Proteinemie : serine 14 g°/$_{00}$, globuline 51 g°/$_{00}$. Takata ++, Gross 0,05—0,80, timol 90 u.

T. H. 2′30″, t. Q. 32″/15″, t. protr. 110″/40″, t. proacc. 35″/25″, t. proc. 165″/50″, t. p. + p. 105″/45″, cs. protr. 6′50″.

Bolnavul a exitat după 2 săptămîni.

18. G. P., 33 de ani. Hepatită cronică-colangiolită. Din 1952 prezintă repetate puseuri de colangiolită. Prezintă dureri după alimente grase. La examen : sensibilitate în hipocondrul drept, ficatul la rebord, de consistenţă uşor crescută, splina în limite normale.

Takata ++, Gross 0,40—1,40, timol 70 u. Tubaj duodenal : bila B : rare leucocite, celule epiteliate descuamate. Bila C : relativ frecvente leucocite, frecvente celule epiteliale descuamate în placarde.

T. H. 2′20″, t. Q. 18″/15″, t. protr. 50″/40″, t. proacc. 26″/25″, t. proc. 60″/50″, t. p. + p. 50″/45″, cs. protr. 2′25″.

19. H. C., 42 de ani. Hepatită cronică luetică — hepatită de inoculare. În 1953 apar dureri abdominale, ascită şi se găseşte RBW intens pozitivă. Se pune diagnostic de lues hepatic, se instituie tratament cu penicilină şi ascita dispare. În 1955 face un icter, probabil prin inoculare, datorită injecţiilor intravenoase care i se administraseră în lunile precedente. La internare : stare generală proastă, somnolenţă, tulburări digestive. La examen : abdomenul uşor mărit de volum, cu matitate deplasabilă, ficatul nu depăşeşte rebordul costal şi nu se poate palpa ; splina percutabilă pe patru laturi de deget. Puncţia bioptică arată un proces avansat de scleroză. Starea generală se alterează progresiv, intră în stare de precomă. Se instituie tratamentul cu cortizon, după care starea bolnavei se ameliorează progresiv.

Proteinemie : serine 30 g°/$_{00}$, globuline 54 g‰.

Takata +++, Gross 0,05—0,20, timol 97 u, Fibrinogen 1°/$_{00}$.

T. H. 2′50″, t. Q. 27″/15″, t. protr. 90″/40″, t. proacc. 33″/25″, t. proc. 125″/50″, t. p. + p. 70″/45″, cs. protr. 7′.

20. D. E., 53 de ani. Sindrom Banti. În antecedente : malarie în repetate rînduri ; în 1930 icter, probabil prin hepatită epidemică. În ultimele săptămîni a observat mărirea de volum a abdomenului. La examen : tegumente palide, abdomen destins, matitate declivă, ficatul nu se poate delimita, din cauza ascitei, splină dură, depăşeşte rebordul costal cu un lat de palmă. Hemograma : 3 400 000, trombocite 45 000, leucocite 2 600 ; N-2 %, S-77 %, L-13 %, M-6 %, E-1 %. RBW negativ. Fibrinogen 1,90 g°/$_{00}$.

Takata ++, Gross 0,05—0,50, timol 53 u. Bilirubină directă 5 mg, indirectă 5 mg.

T. H. 3′, t. Q. 25″/15″, t. protr. 93″/40″, t. proacc. 32″/25″, t. proc. 110″/50″, t. p. + p. 85″/45″, cs. protr. 4′30″.

21. S. I., 40 de ani. Hepatită cronică. Are malarie în antecedente. În 1954 prezintă tulburări gastro-intestinale cu febră. Concomitent apar : subicter, epistaxis, edeme ale membrelor inferioare. Ficatul şi splina în limite normale. Bilirubinemia directă 16 mg, indirectă 9 mg °/$_{00}$. Acid hipuric 0,48 gr. RBW negativă.

Takata ++, Gross 0,05—0,60, timol 75 u.

T. H. 2′10″, t. Q. 24″/15″, t. protr. 50″/28″, t. proacc. 23″/20″, t. proc. 100″/35″, t. p. + p. 70″/33″.

22. S. I., 21 de ani. Sindrom Banti. În 1954 face o malarie diagnosticată și hematologic. Cu această ocazie i se găsește o splenomegalie accentuată și pancitopenie; i se recomandă internarea în Clinica I medicală. La examen: tegumentele palide, splina de consistență relativ elastică, nedureroasă, întrece cu un lat de palmă rebordul costal. Ficat în limite normale. Hemograma arată o leucopenie marcată. Puncția sternală permite constatarea unei marcate tulburări de diabază în măduva sternală.

Takata ++, Gross 0,05–0,40, timol 96 u.

T. H. 3′20″, t Q. 19″/15″, t. protr. 42″/28″, t. proacc. 25″/20″, t. proc. 75″/35″, t. p. + p. 44″/33″.

23. U. I., 27 de ani. Hepatită cronică. În 1954 face o hepatită epidemică după care probele de disproteinemie se negativează. În 1955 apar: astenie și dureri în hipocondrul drept, lucru care-l determină să se interneze. La examen: tegumentele de culoare normală, abdomen nemodificat, ficatul depășește rebordul costal cu 2 cm, ușoară indurație a marginii inferioare, zona colecistică sensibilă la presiune. Splina percutabilă și polul inferior palpabil în inspirație.

Takata –, Gross 1,80–2,20, timol 28 u.

T. H. 2′20″, t. Q. 17″/15″, t. protr. 35″/28″, t. proacc. 23″/20″, t. proc. 50″/35″, t. p. + p. 42″/33″.

24. C. M., 59 de ani. Ciroză hipertrofică. În antecedente: malarie, lues, etilism. Se internează pentru astenie, dispnee și slăbire în greutate. La examenul obiectiv: tegumentele și mucoasele ușor palide, steluțe vasculare pe față; dublu suflu la nivelul aortei. Pediculul vascular lărgit. Tensiunea arterială 19/5. Puls săltăreț. Ficatul cu marginea rotunjită, netedă, consistență ușor crescută, depășește rebordul costal cu un lat de palmă. Splina netedă, nedureroasă, de consistență crescută, depășește rebordul cu un lat de palmă.

Takata +++, Gross 0,05–0,50, timol 95 u.

T. H. 2′50″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 37″/35″, t. proacc. 23″/23″, t. proc. 66″/44″, t. p. + p. 40″/35″.

25. S. C., 34 de ani. Ciroză hipertrofică. Hepatită icterigenă în 1947, puseu icteric repetat în 1949. În 1951 apar: jenă în hipocondrul drept, inapetență, balonări postprandiale. În 1952, fiind internat, i se pune diagnosticul de ciroză hepatică incipientă. În 1955, tulburările digestive se accentuează; este reinternat. La examen: abdomen nemodificat, ficatul depășește rebordul cu 6 cm; indurat, marginea inferioară regulată. Splina percutabilă pe patru laturi de deget, palpabilă la două laturi de deget sub rebord, indurată.

Takata ++, Gross 0,05–0,60, timol 93 u.

T. H. 2′, t. Q. 15″/15″, t. protr. 42″/35″, t. proacc. 24″/23″, t. proc. 65″/44″, t. p. + p. 37″/35″.

26. T. A., 34 de ani. Ciroză atrofică ascitogenă. În 1940 are un icter luetic secundar, după care începe tratament cu neosalvarsan și bismut, timp de 4 ani. În 1951 face ascită nereductibilă pentru care i se fac două derivații porto-cave; cu această ocazie se observă că ficatul prezintă leziuni sclero-gomoase. În ultimele luni apar o stare de somnolență, gingivoragii. La examen: abdomenul destins cu ombilic deplisat, matitate declivă, circulație colaterală, hemoroizi. Ficatul cu marginea inferioară deasupra rebordului costal, 6 cm diametru. Splina depășește rebordul costal cu un lat de palmă. Hemograma prezintă o anemie și leucopenie marcată.

Takata +++, Gross 0,05–0,50, timol 95 u. Fibrinogen 2,70 g°/₀₀. Timp de sîngerare 2′, timp de coagulare pe lamă 6′.

T. H. 2′40″, t. Q. 25″/15″, t. protr. 210″/35″, t. proacc. 35″/21″, t. proc. 220″/45″, t. p. + p. 245″/30″.

27. K. I., 18 ani. Ciroză hipertrofică. Malarie în 1948, hepatită epidemică în 1952; ulterior a fost internat de trei ori pentru tulburări în legătură cu hepatita pe care a avut-o. În 1955 se instalează o stare de astenie progresivă și purpură generalizată, care evoluează în puseuri. La examen: tegumentele normal colorate pete purpurice diseminate, abdomen nemodificat, ficatul depășește rebordul costal cu 2 cm, ușor indurat. Splina percutabilă pe cinci laturi de deget, polul inferior se palpează în inspirație.

Takata ++, Gross 0,60—1,20, timol 55 u. Acid hipuric 0,65 g. Fibrinogen 3°/₀₀. Rumpel Leede intens pozitiv.

T. H. 2′, t. Q. 17″/15″, t. protr. 53″/35″, t. proacc. 24″/22″, t. proc. 70″/45″, t. p. + p. 52″/34″.

28. L. D., 42 de ani. Sindrom Banti. Malarie în antecedente; din 1942 știe că are o splină mărită fără să prezinte alte tulburări. În 1953 slăbește, devine astenic, apar gingivoragii și epistaxis, iar probele de disproteinemie sînt pozitive. I se pune indicația de splenectomie, iar după splenectomie se internează în Clinica I medicală.

Takata +++, Gross 0,10—0,80, timol 88 u., acid hipuric 0,86.

Proteinemia: serine 28 g °/₀₀, globuline 37 g °/₀₀.

T. H. 1′55″, t. Q. 17″/15″, t. protr. 45″/35″, t. proacc. 23″/22″, t. proc. 70″/45″, t. p. + p. 47″/35″.

29. T. V., 34 de ani. Hepatită cronică. A avut hepatită epidemică în 1944. În prezent astenie, ușor subicter. Ficatul diametrul de 9 cm, splina se palpează la inspirație.

Takata ++, timol 75 u., acid hipuric 0,87.

T. H. 2′, t. Q. 18″/15″, t. protr. 32″/23″, t. proacc. 27″/25″, t. proc. 50″/35″, t. p. + p. 34″/25″.

30. R. J., 27 de ani. Hepatită cronică. Malarie în copilărie, hepatită epidemică în 1949; de atunci a rămas cu subicter. În 1951 face din nou un puseu icteric. În prezent, bolnava a slăbit; astenică. La examen: abdomen nemodificat, ficatul de dimensiuni normale, în timpul inspirației se palpează marginea inferioară de consistență ușor crescută. Splina percutabilă pe patru laturi de deget, polul inferior palpabil.

Takata +++, Gross 0,10—1,40, timol 91 u., acid hipuric 0,83. Puncția bioptică: spațiile Kiernan prezintă o infiltrație limfo-plasmocitară, cu hiperplazia țesutului conjunctiv. Arhitectonica trabeculelor hepatice modificată; discretă degenerescență grasă.

T. H. 1′40″, t. Q. 18″/15″, t. protr. 36″/31″, t. proacc. 27″/25″, t. proc. 54″/41″, t. p. + p. 55″/40″, cs. protr. 1′50″.

31. C. H., 35 de ani. Sindrom Banti. În 1950, în urma unor repetate hemoragii digestive, punîndu-se diagnosticul de sindrom Banti, este splenectomizat. După operație hemograma a revenit la normal (anterior prezentase trombopenie și leucopenie marcată), dar probele de disproteinemie au rămas pozitive. Se reinternează în 1955. La examen: ficatul depășește cu două laturi de deget rebordul costal, ușor sensibil.

Takata +++, Gross 0,40—0,90, timol 53 u.

T. H. 1′, t. Q. 15″/15″, t. protr. 32″/30″, t. proacc. 33″/30″, t. proc. 62″/42″, t. p. + p. 55″/36″.

32. C. M., 46 de ani. Ciroză hepato-splenomegalică. A avut în copilărie repetate puseuri de malarie. Între 1940 și 1944 face tratament cu neosalvarsan pentru lues. În ultimele luni: tulburări dispeptice, abdomen meteorizat. La examen: abdomen puțin mărit de volum, conține puțin lichid în ascită; ficatul depășește rebordul costal cu 2 cm. Splina depășește rebordul costal cu un lat de palmă, consistență mărită. Hemograma arată trombopenie și leucopenie accentuată.

Takata +, Gross 1—1,90, timol 78 u.

T. H. 1′45″, t. Q. 16″/15″, t. protr. 44″/33″, t. proacc. 31″/31″, t. proc. 55″/42″, t. p. + p. 43″/34″, cs. protr. 2′15″.

33. P. M., 51 de ani. Ciroză hipertrofică. Bolnavul a uzat mult de alcool; este consultat pentru balonări abdominale, tulburări dispeptice, astenie; cu această ocazie se găsește o hepatomegalie pentru care se internează. La examen: abdomen nemodificat, ficatul depășește rebordul costal cu 6 cm, ușor indurat, regulat. Splina percutabilă pe un lat de palmă, palpabil polul inferior.

Takata ++, Gross 0,10—0,70, timol 73 u. Acidul hipuric 1,03 g.

T. H. 1′40″, t. Q. 17″/15″, t. protr. 50″/31″, t. proacc. 27″/22″, t. proc. 55″/34″, t. p. + p. 52″/32″.

34. G. V., 31 de ani. Ciroză hepato-splenomegalică. În 1944 face o hepatită epidemică; după ce s-a decolorat, face eforturi mari și după 2 luni reapare un nou puseu icteric. Din 1951 se simte astenic, slăbește, se internează la Cluj, unde se pune diagnosticul de ciroză hepato-splenomegalică. La examen: ficatul depășește rebordul costal cu 2 cm, dur. Fibrinogenul 4,2 g ‰.

Takata +++, Gross 0,05—0,40, timol 96 u.

T. H. 1′30″, t. Q. 19″/15″; t. protr. 52″/40″, t. proacc. 32″/32″, t. proc. 68″/45″, t. p. + p. 56″/39″, cs. protr. 3′.

35. S. I., 48 de ani. Ciroză hipertrofică. Malarie și lues netratat în tinerețe. În urmă cu 3 ani are o hematemeză și cu această ocazie se găsește o hepato-splenomegalie. În ultimul timp, simțindu-se astenic și slăbind în greutate, se internează. La examen: tegumentele normal colorate, abdomen nemodificat, ficatul depășește rebordul costal cu 5 cm; regulat, consistență crescută, nedureros. Splina depășește rebordul costal cu un lat de palmă; dură, suprafață regulată. Gross 0,05—0,50, timol 75 u. La puncția bioptică se găsesc proliferare conjunctivă sistematizată și discretă degenerescență grăsoasă a celulelor hepatice.

T. H. 1′05″, t. Q. 20″/15″, t. protr. 65″/40″, t. proacc. 35″/32″, t. proc. 75″/45″, t. p. + p. 60″/39″, cs. protr. 2′30″.

36. S. N., 56 de ani. Ciroză atrofică ascitogenă. În ultimul an observă mărirea în volum a abdomenului și o stare de astenie și inapetență. La examen: abdomenul mult mărit de volum, ombilic deplisat, circulație colaterală, matitate deplasabilă. Ficatul: limita superioară în spațiul al III-lea intercostal drept, limita inferioară nu se poate delimita din cauza ascitei. Splina percutabilă pe trei laturi de deget, nu se poate palpa.

Takata +++, Gross 0,05—0,40, timol 90 u.

T. H. 2′, t. Q. 20″/15″, t. protr. 65″/35″, t. proacc. 24″/17″, t. proc. 120″/45″, t. p. + p. 66″/37″.

37. M. A. Ciroză hipertrofică. În ultimii 2 ani: inapetență, tulburări dispeptice, balonări abdominale, epistaxis, echimoze. Pentru aceste fenomene se internează. La examen: ficatul depășește rebordul costal cu un lat de palmă; dur, nedureros. Splina depășește rebordul costal cu un lat de palmă.

Takata +, Gross 0,20—2,40, timol 64 u.

T. H. 1′30″, t. Q. 20″/15″, t. protr. 45″/26″, t. proacc. 20″/18″, t. proc. 60″/28″, t. p. + p. 40″/25″.

38. D. C., 45 de ani. Sindrom Banti. În copilărie a avut malarie; de atunci știe că a rămas cu splina mărită. În ultimii ani observă gingivoragii și melene repetate. La examen: ficatul în limite normale, splina depășește rebordul costal cu patru laturi de deget. Hemograma arată pancitopenie, iar la puncția sternală, măduvă săracă cu tulburări de diabază.

Takata +, Gross 0,70—1,70, timol 65 u. Fibrinogen 3 g ‰, acid hipuric 0,95 g.

T. H. 40″, t. Q. 16″/15″, t. protr. 23″/20″, t. proacc. 18″/20″, t. proc. 45″/25″, t. p. + p. 35″/30″, cs. protr. 2′35″.

39. Z. V., 60 de ani. Ciroză hipertrofică. În urmă cu cîțiva ani a avut un icter care a durat 9 luni (hepatită epidemică?). În 1954 face din nou un icter intens, fără



dureri sau fenomene digestive. La examen: colorație intens icterică a tegumentelor și mucoaselor. Ficatul depășește rebordul costal cu 4 cm, dur, cu marginea tăioasă; splina în limite normale.

Takata ++, Gross 0,40—1,45, timol 87 u. Bilirubinemia directă 117 mg ‰, indirectă 101 mg ‰.

T. H. 2'40", t. Q. 14"/15", t. protr. 33"/28", t. proacc. 20"/25", t. proc. 40"/33", t. p. + p. 55"/35".

40. L. I., 59 de ani. Hepatită cronică prin angiocolită. În 1954 face un icter cu stare febrilă. La început a avut probele de disproteinemie negative, apoi s-au pozitivat. Se intervine chirurgical, și se constată un ficat de stază, mărit, cu vezicula dilatată; intens proces de pericolecistită. Se face colecisto-duodenostomie. De atunci rămîne cu subicter. La internare: abdomenul nemodificat, ficatul depășește rebordul costal cu 4 cm; de consistență medie, ușor sensibil. Splina în limite normale. Tubaj duodenal: nu se obține bila B, bila C prezintă mult mucus. Puncția bioptică hepatică arată alterări degenerative ale celulei hepatice, infiltrație grasă. Takata +, Gross 0,40—1,60, timol 75 u.

Timpul Quick făcut în repetate rînduri este normal. În urină: pigmenți ++, urobilinogen urme.

T. H. 2'15", t. Q. 15"/15", t. protr. 30"/33". t. proacc. 33"/31", t. proc. 40"/45", t. p. + p. 30"/33", cs. protr. 40".

În fața acestor rezultate se face bolnavului proba hipoprotrombinemiei și hipoproconvertinemiei provocate. Se dau bolnavului 300 mg pelentan și se repetă probele de coagulare după 48 de ore; t. Q. 15"/15", t. protr. 47"/30", t. proacc. 33"/32", t. proc. 70"/42".

41. A. I., 61 de ani. Ciroză hipertrofică, de origine luetică. În 1916 are un lues secundar și de atunci face diferite tratamente antiluetice; totuși, în 1936 i se diagnostichează un tabes (ataxie ușoară, abolirea reflexelor osteo-tendinoase, dureri fulgurante). De atunci i s-a găsit și o hepato-splenomegalie. Se internează în clinică pentru tulburări digestive. La examen: ficatul depășește rebordul costal cu 6 cm; regulat, dur, nedureros. Splina depășește rebordul costal cu 8 cm; dură, regulată. Starea de nutriție bună, apetit prezent, nu are semne de hipertensiune portală.

Takata ++, Gross 0,20—1,20, timol 90 u., acid hipuric 0,73 g.

T. H. 1'35", t. Q. 15"/15", t. protr. 25"/23", t. proacc. 25"/25", t. proc. 36"/35", t. p. + p. 28"/26", cs. protr. 1'55".

42. C. Gh., 56 de ani. Ciroză hipertrofică prin angiocolită. În 1953 i se face colecistectomie pentru o colecistită acută; s-a găsit o veziculă cu puroi și un calcul de mărimea unei nuci. După operație apare subicter și de atunci face repetate puseuri angiocolitice cu icter, febră, dureri. Pentru aceste fenomene se internează în Clinica I medicală. La examen: tegumentele și mucoasele intens icterice, febril, abdomen nemodificat, ficatul depășește rebordul costal cu 6 cm, consistență ușor crescută, dureros la palpare. Splina depășește rebordul costal cu 4 cm.

Takata +, Gross 1—1,80, timol 72 u. Bilirubinemia directă 70 mg ‰, indirectă 18 mg ‰. Colesterolemia 3,8 g ‰.

T. H. 1'55", t. Q. 16"/15", t. protr. 35"/33", t. proacc. 32"/31", t. proc. 45"/42", t. p. + p. 31"/34".

Probele de coagulare se repetă și se obțin din nou rezultate normale. În această situație se administrează 300 mg pelentan și 48 de ore mai tîrziu se repetă probele de coagulare: t. Q. 18"/15", t. protr. 40"/30", t. proacc. 35"/32", t. proc. 75"/42", t. p. + p. 45"/35".

ANEXA 3

BOLNAVII CU ALTE AFECŢIUNI HEPATICE

1. S. I., 64 de ani. Melanom hepatic. În 1944 : enuclearea globului ocular stîng pentru melanom. În 1954 apar dureri în hipocondrul drept şi epigastru, inapetenţă, astenie. La internare se găseşte o coloraţie subicterică, un ficat cu diametrul de 25 cm, care ajunge sub creasta iliacă, foarte dur; suprafaţa prezintă mici neregularităţi. Splina în limite normale; nu prezintă simptome de hipertensiune portală.

Biopsia hepatică: structura hepatică complet modificată prin înlocuirea parenchimului cu mici insule de celule tumorale impregnate cu pigment melanic. În urină melanina prezentă.

Takata ++, Gross 0,40—1,40, timol 70 u.

T. H. 2′05″, t. Q. 13″/12″, t. protr. 30″/15″, t. proacc. 14″/12″, t. proc. 57″/18″, t. p. + p. 37″/20″, cs. protr. 5′30″.

2. H. S., 46 de ani. Colecistită cronică. De la vîrsta de 24 de ani are crize dureroase în hipocondrul drept, cu iradiaţii în spate şi omoplatul drept, pentru care deseori trebuiau administrate opiacee. La examen : abdomen sensibil în hipocondrul drept, ficatul depăşeşte rebordul costal cu 1 cm, sensibil, consistenţa normală. Splina în limite normale.

Takata +, Gross 0,60 — 1,60, timol 60 u. Bilicultură : colibacil. Bila cu sediment încărcat, epitelie, mucus, leucocite.

T. H. 1′05″, t. Q. 14″/14″, t. protr. 21″/20″, t. proacc. 20″/20″, t. proc. 31″/28″, t. p. + p. 30″/28″, cs. protr. 2′20″.

3. H. B., 29 de ani. Colecistită subacută. Din 1946 are dureri moderate în hipocondrul drept, apărute în special după alimentaţia cu grăsimi. În 1952 face o hepatită epidemică. Cu 3 zile înainte de internare prezintă brusc dureri puternice în epigastru şi hipocondrul drept, exacerbate de apăsare şi respiraţie; febră 38,3°. Se găseşte o contractură musculară; ficatul uşor mărit, depăşeşte rebordul cu 2 cm; splina, în limite normale.

Takata —, Gross 1,80—2, timol 20 u.

T. H. 1′05″, t. Q. 15″/14″, t. protr. 23″/20″, t. proacc. 21″/22″, t. proc. 32″/28″, t. p. + p. 27″/28″, cs. protr. 1′15″.

4. N. D., 37 de ani. Colecistită cronică. În ultimii 10 ani prezintă jenă în hipocondrul drept, gust amar, nu suportă ouăle şi grăsimile. Nu a avut niciodată icter sau colici puternice.

Takata ++, timol 25 u.

T. H. 1′45″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 32″/34″, t. proacc. 20″/21″, t. proc. 40″/40″, t. p. + p. 32″/31″.

5. B. S., 41 de ani. Colecistită cronică. În ultimii 10 ani prezintă dureri în hipocondrul drept, provocate şi accentuate de grăsimi, sosuri, ouă. La examen obiectiv: ficatul şi splina în limite normale.

Takata —, Gross 1,80—2,60, timol 40 u. Acid hipuric 0,82 g. Galactozurie 4,20 g.

T. H. 2'20'', t. Q. 15''/15'', t. protr. 33''/28'', t. proacc. 21''/20'', t. proc. 40''/38'', t. p. + p. 32''/33''.

6. S. D., 51 de ani. Angiocolită. Prezintă în ultimii 15 ani colici veziculare. Ultima criză survenită în februarie 1955 durează mult, se însoţeşte de febră şi a doua zi apare o coloraţie subicterică. Este internat la Clinica de boli contagioase, cu diagnosticul de hepatită; acest diagnostic se infirmă şi este transferat în Clinica I medicală. Abdomenul suplu, sensibil la palpare în hipocondrul drept. Ficatul şi splina în limite normale.

Takata —, Gross 1,20—2,60, timol 10 u. În sedimentul bilei B foarte frecvente cristale de colesterină, relativ frecvente grămezi de pigmenţi biliari.

T. H. 1'50'', t. Q. 15''/15'', t. protr. 34''/35'', t. proacc. 23''/23'', t. proc. 50''/45'', t. p. + p. 32''/35''.

Icterul a dispărut în cîteva zile.

7. P. F., 60 de ani. Litiază biliară. Din 1945 are colici veziculare şi dureri mai moderate în hipocondrul drept, postprandiale, în special după grăsimi şi tocături. În ultima săptămînă înainte de internare, în urma unui abuz alimentar are crize subintrante. La examen: abdomen nemodificat, sensibil în hipocondrul drept. Ficatul nu depăşeşte rebordul costal. Sub ficat se palpează o formaţiune sferoidă vag conturată foarte dureroasă. Splina în limite normale. Leucograma 14 200, N-70 %, E-8 %, L-19 %. M-3%.

Takata —, timol 20 u. Colesterol 1,9 g ‰.

T. H. 1'40'', t. Q. 13''/14'', t. protr. 30''/31'', t. proacc. 20''/23'', t. proc. 45''/44'', t. p. + p. 30''/32''.

8. M. H., 35 de ani. Colecistită cronică. În urmă cu 3 ani a făcut o hepatonefrită acută, după care a rămas cu sechele angiocolitice: stare febrilă, durere în hipocondrul drept, subicter, senzaţie de amar.

T. H. 1'45'', t. Q. 14''/14'', t. protr. 30''/35'', t. proacc. 21''/23'', t. proc. 45''/44'', t. p. + p. 32''/35''.

9. M. E., 31 de ani. Colecistită cronică. A avut hepatită epidemică în 1947. De atunci a rămas cu durere în hipocondrul drept, senzaţie de amar, intoleranţă la grăsimi. Ficatul şi splina în limite normale, abdomenul fără modificări.

Takata —, Gross 1,10—2, timol 10 u.

T. H. 2'20'', t. Q. 14''/15'', t. protr. 27''/28'', t. proacc. 20''/20'', t. proc. 40''/37'', t. p. + p. 30''/33''.

10. M. G., 29 de ani. Calculoză biliară. În 1950 face un icter intens, instalat brusc, însoţit de stare febrilă. De atunci a mai făcut două puseuri subicterice. În 1955, cu o săptămînă înainte de internare, are o colică veziculară, după care rămîne cu tulburări dispeptice, meteorism, greaţă. La examen: abdomenul suplu, sonor, sensibil în hipocondrul drept. Ficatul şi splina în limite normale.

Takata —, Gross 1,20—2, timol 45 u. Acid hipuric 0,64 g. Sedimentul bilei B: mult mucus, frecvente grămezi de leucocite dezintegrate.

T. H. 1'15'', t. Q. 14''/14'', t. protr. 34''/35'', t. proacc. 22''/23'', t. proc. 40''/36'', t. p. + p. 35''/35''.

11. A. R., 40 de ani. Icter mecanic. În iulie 1954 se face gastrectomie pentru neoplasm gastric. După cîteva luni: slăbire, durere în epigastru; cu 10 zile înainte de internare apare o coloraţie icterică ce se intensifică progresiv, urini închise de culoare, scaune decolorate. La examen: ficatul depăşeşte rebordul costal cu patru laturi de deget; regulat; sub ficat se simte o formaţiune rotundă, dură, sensibilă.

Takata —, Gross 0,60—2,40, timol 30 u. Bilirubinemia directă 61 mg ‰, indirectă 32 mg ‰.

T. H. 1′35″, t. Q. 19″/16″, t. protr. 42″/31″, t. proacc. 25″/25″, t. proc. 58″/41″, t. p. + p. 63″/40″.

De remarcat că bolnavei i s-a făcut tratament cu vitamina K. După cîteva zile, probele de disproteinemie s-au repetat și au fost găsite pozitive. La intervenția operatorie s-au găsit metastaze în ganglionii hilului hepatic.

12. D. Gh., 28 de ani. Calculoză biliară. În ultimii 2 ani a avut cîteva colici veziculare tipice survenite după ingerare de grăsimi. Ultima colică o are înainte de internare. La examen : ficatul și splina în limite normale, abdomenul nemodificat. Nu există sensibilitate în hipocondrul drept.

Takata —, Gross 1,20—2, timol 25 u. Bila cu sediment normal.

T. H. 1′15″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 29″/27″, t. proacc. 25″/24″, t. proc. 37″/34″, t. p. + p. 32″/30″.

13. I. I., 54 de ani. Icter mecanic prin neoplasm pancreatic. La 1 februarie 1955 se instalează un subicter, care de atunci se intensifică progresiv. Este internată ; ficatul se găsește cu trei laturi de deget sub rebord ; consistență moderat crescută, sensibil ; splina percutabilă pe trei laturi de deget. Abdomen nemodificat.

Takata +++, Gross 0,25—1,10, timol 22 u. În aprilie, deci la 2 luni de la debutul icterului, probele de disproteinemie sînt nemodificate, iar T. H. 1′40″, t. Q. 16″/15″, t. protr. 45″/30″, t. proacc. 24″/24″, t. proc. 53″/36″, t. p. + p. 50″/35″, cs. protr. 1′55″.

De remarcat că bolnavei i s-a făcut și tratament cu vitamina K. Ajungîndu-se la concluzia că este un icter mecanic, se intervine și se găsește un neoplasm al capului pancreatic.

14. P. I., 32 de ani. Icter hemolitic prin anticorpi incompleți. De la vîrsta de 10 ani, bolnavul prezintă o colorație subicterică ce persistă. Nu a avut malarie și nici hepatită epidemică. Ficatul în limite normale, splina percutabilă pe două laturi de deget, nepalpabilă. Hemograma perfect normală. Reticulocite 10‰.

Takata —, Gross 0,90—1,80, timol 53 u. Acid hipuric 1,05 g. Stercobilinogenul fecal prezent în mare cantitate. Bilirubinemia directă 3 mg, indirectă 46 g ‰ Galactozuria 4 g. Rezistența globulară normală. Reacția Coombs indirectă intens pozitivă.

T. H. 1′20″, t. Q. 14″/15″, t. protr. 30″/27″, t. proacc. 24″/24″, t. proc. 37″/34″, t. p. + p. 32″/30″, cs. protr. 50″.

15. D. D., 40 de ani. Colecistită cu lamblii. De 10 ani suferă de dureri în hipocondrul drept declanșate de alimentație grasă. Nu a avut niciodată icter. Abdomenul nemodificat, ficatul și splina în limite normale. Punctul colecistic sensibil. Tubaj duodenal. În bila A, B, C, mucus și numeroase lamblii.

Takata —, Gross 1,40—2, timol 26 u.

T. H. 1′40″, t. Q. 15″/14″, t. protr. 32″/30″, t. proacc. 24″/23″, t. proc. 35″/30″, t. p. + p. 40″/35″, cs. protr. 55″.

BOLNAVII CU AFECŢIUNI EXTRAHEPATICE

1. S. Gh., 56 de ani. Boală ulceroasă — melenă. In 1949, în plină sănătate, face o melenă fără nici o simptomatologie digestivă, exceptînd un pirozis care data de mulţi ani. Apoi mai face alte trei melene, ultima în decembrie 1954, ceea ce a determinat internarea în Clinica I medicală. La examen nu se constată nimic anormal : ficatul şi splina în limite normale. Radioscopic se diagnostichează un ulcer duodenal. Timp de sîngerare 2′30″, timp de coagulare 4′ . Rumpel Leede pozitiv.

Takata — , Gross, 1,90—2,60, timol 10 u.

T. H. 2′—05″, t. Q15″/15″, t. protr. 30″/28″, t. proacc. 23″/25″, t. proc. 41″/40″, t. p. + p. 35″/35″.

2. V. F., 63 de ani. Gastrită etilică. Bolnavul prezintă de mai mulţi ani dureri epigastrice postprandiale, balonare, inapetenţă. A suferit în copilărie de malarie, a abuzat de alcool. Abdomen uşor retractat, ficatul depăşeşte rebordul costal cu 2 cm, consistenţă uşor crescută. Splina în limite normale. Chimism gastric : anaclorhidrie, aciditatea mult scăzută.

Takata — , Gross 1,40—2, timol 36 u.

T. H. 3′, t. Q. 16″/15″, t. protr. 32″/28′, t. proacc. 25″/25″, t. proc. 50″/40″, t. p. + p. 37″/35″.

3. N. D., 21 de ani. Pneumonie stîngă. Bolnavul prezintă brusc febră cu frison, junghi în hemitoracele stîng, tuşe cu expectoraţie ruginie. La examen se constată matitate şi raluri crepitante la baza stîngă.

T. H. 45″, t. Q. 14″/15″, t. protr. 23″/20″, t. proacc. 20″/20″, t. proc. 27″/25″, t.p. + p. 27″/30″, cs. protr. 1′30″.

4. T. S., 51 de ani. Boală hipertensivă. Incidental, în 1948, descoperă că are tensiunea arterială crescută. In noiembrie 1953 face un edem pulmonar acut; cu această ocazie se găseşte o tensiune arterială maximă de 27 cm Hg. Se reinternează în 1955 pentru control. T. art. 22/14. Ficatul în limite normale, Takata —, Gross 0,70—1,70, timol 40 u. T. H. 45, t. Q. 13″/14″, t. protr. 22″/″20, t. proacc. 20″/20″, t. proc. 24″/25″, t. p. + p 27″/30″, cs. protr. 45″.

5. S. S., 27 de ani. Adenopatie cervicală bacilară. La vîrsta de 12 ani, în regiunea cervicală apar mici ganglioni cît un bob de mazăre, care rămîn astfel timp de ani de zile fără să-l supere. In 1953 ganglionii se măresc, starea generală se alterează, slăbeşte, devine febril. La examen se observă în regiunea cervicală bilateral ganglioni conglomeraţi în pachete, moi, sensibil la palpare. Ficatul şi splina : nimic anormal. Takata + , Gross 0,50—1,50, timol 70 u.

T. H. 48″, t. Q. 14″/14″, t.protr. 24″/20″, t. proacc. 20″/20″, t. proc. 28″/25″, t. p. + p. 27″/30″, cs. protr. 1″40″.

6. S. T., 43 de ani. Pleurită dreaptă. De cîteva zile prezintă tuse, stare subfebrilă, junghi toracic. La examen se constată raluri — frecături la baza dreaptă,. Radiologic : voal discret la baza dreaptă.

T. H. 48″, t. Q. 14″/14″; t. protr. 22″/25″ t. proacc. 18″/20″, t. proc. 28″/25′ t., p. + p. 25″/30″ cs. protr. 55″.

7. T. E., 57 de ani. Poliartrită cronică evolutivă. Boala datează de 5 ani, cînd a început cu dureri şi tumefacţii ale articulaţiilor mici ale extremităţilor membrelor superioare şi inferioare. Are perioade de dureri şi perioade de remisiuni. Din 1951 apar şi deformaţii progresive, care-i limitează mişcările. La examen se constată deformaţii ale articulaţiilor degetelor şi ale articulaţiilor carpiene şi tarsiene. Inima este normală. Ficat şi splină în limite normale.

Takata ++, Gross 0,30–1,30, timol 54 u.

T. H. 2′30″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 31″/28″, t. proacc. 25″/25″, t. proc. 40″/40″, t. p. + p. 37″/35″.

8. T. M., 53 de ani. Boală mitrală. Din 1930 i se diagnostichează o boală mitrală asimptomatică. Din 1946 începe să prezinte semne de decompensare progresivă, pentru care se internează. La examen se constată un fremisment diastolic al vîrfului, ritm mitral. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 2 cm, consistenţă normală, sensibil. La ortodiagramă se găseşte o inimă cu profil mitral.

Takata –, Gross 1,80–2,40, timol 35 u.

T. H. 1′45″, t. Q. 13″/14″, t. protr. 25″/25″, t. proacc. 16″/18″, t. proc. 30″/28″, t. p. + p. 33″/30″, cs. protr. 2′05″.

9. P. I., 53 de ani. Polinevrită. Din 1953 prezintă mialgii şi parestezii în membrele inferioare şi superioare, cu stare subfebrilă. Ficatul, în limite normale.

Takata ++, Gross 0,40–1,40, timol 85 u.

T. H. 1′, t. Q. 13″/14″, t. protr. 20″/20″, t. proacc. 20″/20″, t. proc. 28″/25″, t. p. + p. 29″/28″, cs. protr. 2′15″.

10. I. A., 22 de ani. Amigdalită cronică – poliartralgii. În ultimele luni prezintă artralgii fără febră sau fenomene inflamatorii locale. La examenul obiectiv nimic anormal, cu excepţia unei amigdalite cronice pentru care se recomandă amigdalectomie.

T. H. 2′25″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 32″/31″, t. proacc. 22″/22″, t. proc. 35″/35″, t. p. + p. 33″/35″, cs. protr. 1′10″.

11. G. I., 45 de ani. Angină pectorală – hipertensiune arterială. Din 1952 ştie că are tensiune arterială crescută, fără să prezinte însă tulburări. În ultimul an, la efort apar dureri paroxistice precordiale, care dispar o dată cu încetarea acestuia.

Takata –, Gross 1,90–2,40, timol 17 u.

T. H. 1′20″, t. Q. 14″/15″, t. protr. 42″/40″, t. proacc. 25″/25″, t. proc. 48″/50″, t. p. + p. 42″/45″ cs. protr. 1′30″.

12. S. T., 63 de ani. Neoplasm gastric. În ultimele 6 luni prezintă discrete tulburări dispeptice, vărsături ; a pierdut 18 kg în greutate. La examen : abdomen suplu, nedureros, ficat şi splină în limite normale. La radioscopia gastrică : imagine lacunară prepilorică. Hemoragii oculte negative. RBW negativ.

Takata +, Gross 0,60–1,60, timol 57 u.

T. H. 1′20″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 40″/40″, t. proacc. 26″/25″, t. proc. 55″/50″, t. p. + p. 50″/45″, cs. protr. 2′10″.

13. D. C., 44 de ani. Etilism cronic –parestezii etilice. Se internează pentru parestezii ale tegumentelor toracelui, abdomenului şi regiunii lombare. La examenul obiectiv nu se constată nimic patologic. A avut vie, a abuzat de alcool. Se infirmă diagnosticul iniţial de lumbago, punîndu-se diagnosticul de parestezii etilice, diagnostic confirmat şi de neurolog.

T. H. 2′25″, t. Q. 16″/15″, t. protr. 35″/28″, t. proacc. 22″/20″, t. proc. 60″/35″, t. p. + p. 45″/33″.

14. M. S., 31 de ani. Leucoză mieloidă acută – sindrom hemoragic. În urmă cu o lună apar : febră, cefalee, gingivoragii ; starea generală se alterează progresiv. La examen : tegumentele şi mucoasele foarte palide, sufuziuni sanguine la locul de aplicare a ventuzelor şi injecţiilor. Adenopatie submaxilară dreaptă şi stîngă dureroasă. Gingivită hemoragică. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 2 cm,

splina percutabilă pe cinci laturi de deget depășește rebordul costal cu 4 cm. Hemograma: hematii 2 060 000, leucocite 42 000, trombocite 48 000. Formula eucocitară: mieloblaști 57%, paramieloblaști 23%, promielocite 4%, metamielocite 2%, segmentate 8%, limfocite 6%. Mielograma confirmă diagnosticul de leucoză mieloidă acută. Timp de coagulare pe lamă 8'. Timp de singerare 5'40". Fibrinogen 6,30 g ‰. Fund de ochi: hemoragii ale vaselor retiniene.

Takata +, Gross 0,8—1,8, timol 65 u.

T. H. 2'45", t. Q. 15"/15", t. protr. 30"/28", t. proacc. 21"/20", t. proc. 40"/38", t. p. + p. 30"/33".

15. Z. C., 50 de ani. Lombosciatică. Face crize repetate de sciatică stîngă, declanșate după o căzătură. Ultima criză a debutat cu 5 zile înainte de internare.

T. H. 2'10", t. Q. 15"/15", t. protr. 34"/32", t. proacc. 21"/20", t. proc. 40"/40", t. p. + p. 31"/30".

16. B. G., 64 de ani. Leucoză limfatică cronică. Din 1954, bolnavul observă scădere în greutate și astenie. La control medical i se găsesc: anemie, leucocitoză marcată; este internat. La examen: adenopatie submandibulară dreaptă, laterocervicală și axilară. Ficatul depășește rebordul costal cu 2 cm; splina, mult mărită ajunge la un diametru de 30 cm; consistența renitentă. Hemograma: hematii 4 060 000, leucocite 32 800, nesegmentate 5%, segmentate 6%, prolimfocite 2%, limfocite 87%. T. H. 2', t. Q. 15"/15", t. protr. 33"/34", t. proacc. 20"/21", t. proc. 42"/40", t. p. + p. 30"/31".

17. P. D., 45 de ani. Pseudoreumatism infecțios. În ultimele luni prezintă artralgii, cu tumefierea micilor articulații și stare subfebrilă. Ficatul, în limite normale, splina percutabilă pe trei laturi de deget.

Takata +, Gross 0,40—1,40, timol 70 u.

T. H. 1' 45", t. Q. 18"/15", t. protr. 70"/35", t. proacc. 24"/22", t. proc. 150"/45", t. p. + p. 85"/30".

În fața acestor rezultate net pozitive, făcînd o anchetă anamnestică mai minuțioasă, aflăm că bolnavul a luat salicilat (sub formă de reumacif) în zilele premergătoare recoltării sîngelui pentru probele de coagulare.

18. L. I., 23 de ani. Botriocefaloză. Este internat pentru că la un examen de materii fecale i s-au găsit ouă de botriocefal. Ficatul și splina în limite normale.

T. H. 2' 15", t. Q. 15"/15", t. protr. 35"/33", t. proacc. 22"/20", t. proc. 45"/45", t. p. + p. 37"/37".

19. C. D., 60 de ani. Neoplasm mamar. Pentru o tumoretă a sînului drept — care s-a mărit progresiv — i se face o biopsie care arată existența unui epiteliom. În rest, la examenul obiectiv nimic de semnalat; ficatul în limite normale.

T. H. 1' 35", t. Q. 15"/15", t. protr. 28"/33", t. proacc. 30"/31", t. proc. 45"/43", t. p. + p. 32"/30".

20. I. M., 56 de ani. Pneumotorax spontan — astm bronșic. Face de mulți ani crize de astm bronșic. În ziua internării, după o cvintă de tuse violentă, apare brusc un junghi puternic în hemitoracele drept și se instalează o dispnee marcată. La examenul fizic și radiologic se constată existența unui pneumotorax drept. Ficatul și splina în limite normale.

T. H. 2' 10", t. Q. 15"/15", t. protr. 32"/33", t. proacc. 33"/31", t. proc. 50"/45", t. p. + p. 35"/30".

21. B. C., 49 de ani. Psihastenie. Se internează pentru stare de anxietate în legătură cu o presupusă anemie. Examenul fizic nu arată nimic anormal. Hemograma arată valori normale.

Takata +, Gross 1,40 — 2,40, timol 65 u.

T. H. 1' 40", t. Q. 15"/15", t. protr. 23"/22", t. proacc. 25"/25", t. proc. 35"/35", t. p. + p. 26"/25", cs. protr. 2' 40".

22. R. I., 33 de ani. Graviditate. Este gravidă în luna a opta. Nu prezintă nimic anormal subiectiv sau obiectiv. Ficatul și splina în limite normale.

Deoarece la o sarcină anterioară a făcut o flebită, își controlează probele de coagulare.

T. H. 1′ 20″, t. Q. 12″/15″, t. protr. 25″/35″, t. proacc. 22″/23″, t. proc. 30″/44″, t. p. + p. 31″/35″.

23. V. C., 31 de ani. Apendicită cronică. Prezintă stare subfebrilă persistentă, artralgii, greață, dureri în jumătatea dreaptă a abdomenului. Ficatul și splina în limite normale. Abdomenul suplu, sensibil în zona apendiculară.

Takata + +, timol 80 u.

T. H. 2′ 05″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 32″/31″, t. proacc. 26″/25″, t. proc. 43″/41″, t. p. + p. 40″/40″.

24. A. S., 22 de ani. Epistaxis repetat. În ultimul timp face repetate epistaxisuri fără să i se găsească nici o leziune locală. Trombocitele normale. Rumpel Leede pozitiv. Probele de coagulare: t. H. 1′ 50″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 32″/31″, t. proacc. 25″/25″, t. proc. 42″/41″, t. p. + p. 42″/40″.

25. G. R., 37 de ani. Stare de astenie. În ultimele săptămîni prezintă o stare de astenie, hipotensiune, mici echimoze în regiunea palmelor. Ficatul și splina în limite normale.

T. H. 1′ 55″, t. Q. 16″/16″, t. protr. 31″/32″, t. proacc. 25″/25″, t. proc. 41″/42″, t. p. + p. 40″/40″.

26. P. C., 18 ani. Stare de astenie, avitaminoză C. În ultimii ani, totdeauna primăvara, prezintă o stare de astenie care se ameliorează după administrare de vitamină C și B_1; mănîncă la cantină, este provincial. La examenul obiectiv nimic de semnalat; ficatul și splina în limite normale.

T. H. 1′ 55″, t. Q. 16″/16″, t. protr. 28″/30″, t. proacc. 30″/30″, t. proc. 36″/35″, t. p. + p. 42″/40″, cs. protr. 1′ 40″.

27. R. Z., 34 de ani. Stare de astenie, avitaminoză C. În luna martie 1955 se instalează o stare de astenie. La examenul obiectiv, nimic de semnalat. Splina și ficatul în limite normale.

Takata —, Gross 1—2,10, timol 58 u.

T. H. 1′ 20″, t. Q. 16″/16″, t. protr. 30″/30″, t. proacc. 30″/30″, t. proc. 35″/35″, t. p. + p. 36″/40″, cs. protr. 2′ 05″.

28. S. D., 29 de ani. Boală ulceroasă. În ultimii 10 ani prezintă dureri epigastrice cu caracter ulceros. în puseuri. La examenul obiectiv, ușoară sensibilitate în epigastru, Ficatul și splina în limite normale. La radioscopie gastrică se găsește un bulb deformat, cu o nișă pe fața anterioară. Aciditatea gastrică liberă și totală crescută. Hemoragii oculte negative.

Takata —, Gross 1,70—2, timol 47 u.

T. H. 1′ 45″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 27″/29″, t. proacc. 24″/25″, t. proc. 34″/37″, t. p. + p. 30″/32″.

29. R. C., 30 de ani. Apendicită și colecistită cronică. Se internează pentru dureri în fosa iliacă dreaptă și hipocondrul drept. La examenul obiectiv: ficatul și splina în limite normale, zona colecisto-apendiculară sensibilă. În bilă, sedimentul prezintă rare leucocite.

Takata —, Gross 1—2, timol 20 u.

T. H. 1′ 50″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 27″/27″, t. proac. 25″/25″, t. proc. 35″/34″, t. p. + p. 33″/32″.

30. N. S., 40 de ani. Boală mitrală — insuficiență cardiacă. Din 1949 prezintă simptome de decompensare cardiacă; cu această ocazie se diagnostichează o boală mitrală. De atunci prezintă repetate faze de decompensare, de fiecare dată ficatul fiind mărit și dureros. La examen obiectiv: inimă mărită în toate diametrele, fremismment catar diastolic la vîrf, ritm mitral. Abdomen mărit de volum, discretă matitate declivă; ficatul depășește rebordul costal cu 6 cm, avînd un diametru de 15 cm, este dur, cu marginea ascuțită, foarte puțin sensibil. Splina, în limite normale.

Takata—, Gross 1,80—2, bilirubinemie directă : 2 mg ‰, indirectă 15 mg ‰.

T. H. 1′ 50″, t. Q. 16″/15″, t. protr. 32″/27″, t. proacc. 25″/24″, t. proc. 55″/34″, t. p. + p. 33″/32″.

31. S. G., 23 de ani. Cortico-pleurită stîngă. De patru săptămîni are dureri în hemitoracele stîng. La auscultaţie, în axila stîngă se percep raluri-frecături. Ficatul şi splina în limite normale.

T. H. 1′ 15″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 34″/30″, t. proacc. 25″/23″, t. proc. 35″/30″, t. p. + p. 40″/35″, cs. protr. 50″.

32. V. A., 30 de ani. Sindrom hemoragic? În urmă cu cîţiva ani a sîngerat mult după o extracţie dentară. Dar ulterior, la alte extracţii, fenomenul nu s-a repetat. Cînd se taie are impresia că sîngerează mai mult decît celelalte persoane. Menstre abundente. La examenul obiectiv nu se găseşte nimic anormal. Ficatul şi splina în limite normale Rumpel Leede negativ. Timpul de sîngerare 3′, trombocite 200 000.

T. H. 1′ 50″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 33″/30″, t. proacc. 23″/23″, t. proc. 30″/30″, t. p. + p. 35″/35″, cs. protr. 50″.

33. B. A., 29 de ani. Stare de astenie. În luna martie 1955 se instalează o stare de astenie: deseori primăvara este astenică. Examenul fizic normal.

T. H. 1′ 35″, t. Q. 14″/15″, t. protr. 30″/32″, t. proacc. 23″/24″, t. proc. 30″/35″, t. p. + p. 35″/35″, cs. protr. 50″.

34. S. D., 40 de ani. Pneumonie virotică. Evoluţie de trei luni, cu tuse, stare subfebrilă, astenie. La auscultaţie se aud raluri crepitante la baza stîngă şi raluri bronşice diseminate. Ficatul şi splina în limite normale. La radioscopia pulmonară, nimic anormal.

T. H. 1′30″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 30″/32″, t. proacc. 32″/33″, t. proc. 25″/26″, t. p. + p. 42″/42″.

35. F. Gh., 25 de ani. Tuberculoză fibro-nodulară — hemoptizii. De mai multă vreme suferă de tuberculoză pulmonară; a avut hemoptizii repetate. Ultima hemoptizie a avut-o cu 10 zile în urmă. Auscultatoriu pulmonar, nimic de semnalat. Ficatul şi splina în limite normale. Prezintă o coloraţie subicterică. La radioscopia pulmonară, valoarea vîrfului stîng cu treneuri spre hil. Timpul de coagulare pe lamă 9′. Timpul de sîngerare 2′ 30″.. Bilirubinemia directă 2 mg°/₀₀, indirectă 20 mg°/₀₀.

Takata —, Gross 1 — 1,80, timol 52 u. Rezistenţa la heparină: uşoară hipercoagulabilitate. Curba de coagulare la diluţii de plasmă arată de asemenea o tendinţă spre hipercoagulabilitate.

T. H. 1′ 50″, t. Q. 14″/15″, t. protr. 33″/33″ t. proacc. 30″/31″, t. proc. 35″/42″, t. p. + p. 24″/34″, cs. protr. 30″.

36. I. C., 22 de ani. Calculoză renală. De mai mulţi ani suferă de colici abdominale nelocalizate. În ultimul timp face două colici renale stîngi tipice.

Takata —, Gross 1,30 — 2, timol 18 u.

T. H. 1′ 40″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 33″/32″, t. proacc. 31″/31″. t. proc. 42″/40″, t. p. + p. 34″/32″, cs. protr. 40″.

37. S. I., 40 de ani. Boală ulceroasă. Prezintă perioade tipice de dureri ulceroase. La examenul obiectiv, nimic anormal. La radioscopia gastro-duodenală nu se văd leziuni parietale. Prezintă o hiperaciditate gastrică foarte mare: aciditate liberă 76 ml NaOH n/10 şi hemoragii oculte pozitive.

Takata +, Gross 0,70 — 1,50, timol 43 u.

T. H. 1′ 10″, t. Q. 14″/15″, t. protr. 31″/32″, t. proacc. 24″/25″, t. proc. 35″/34″, t. p. + p. 32″/32″, cs. protr. 1′ 05″.

38. A. E., 62 de ani. Purpură vasculară. Prezintă de mai mulţi ani puseuri de purpură, fără alte fenomene hemoragice. Ficatul şi splina în limite normale. Timpul de coagulare pe lamă 9′ 30″, timpul de sîngerare 3′ 30″. Rumpel Leede intens pozitiv.

Takata + + +, Gross 0,05 — 0,50, timol 85 u.

T. H. 2′ 25″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 35″/30″, t. proacc. 25″/24″, t. proc. 36″/35″, t. p. + p. 40″/35″, cs. protr. 1′30″.

39. P. G., 53 de ani. Calculoză biliară. Prezintă în ultimele șase luni două colici veziculare tipice, fără subicter sau febră. Ficatul și splina în limite normale. Punctul colecistic nu este sensibil.

T. H. 1′30″, t. Q. 14″/15″, t. protr. 35″/35″, t. proacc. 22″/21″, t. proc. 34″/35″, t. p. + p. 32″/32″, cs. protr. 1′10″.

40. G. I., 56 de ani. Boală ulceroasă. Începînd din 1951, toamna și primăvara are perioade tipice de dureri ulceroase. La examenul obiectiv, nimic anormal. Radioscopia gastro-duodenală arată un bulb deformat și fugace.

T. H. 1′, t. Q. 15″/15″, t. protr. 40″/40″, t. proacc. 32″/32″, t. proc. 46″/45″, t. p. + p. 39″/40″ cs. protr. 1′10″.

41. R. D., 30 de ani. Pleurezie stîngă. Debut cu junghi toracic, tuse fără expectorație, febră. A venit în București în urmă cu 6 luni din mediul rural. La examenul obiectiv: matitate în cele două treimi inferioare ale hemitoracelui stîng; murmur abolit la același nivel, frecături pleurale la marginea superioară a matității. Splina și ficatul în limite normale. La puncția pleurală se scoate un lichid sero-citrin cu Rivalta pozitiv și limfocite 100 %. La radioscopie: lichid mobil în jumătatea inferioară a hemitoracelui stîng, inimă deplasată spre dreapta.

Takata +, Gross 0,60 — 1,30, timol 50 u.

T. H. 1′30″, t. Q. 15″/15″, t. protr. 34″/34″, t. proacc. 22″/20″, t. proc. 43″/42″, t. p. + p. 40″/38″.

42. P. N., 20 de ani. Purpură alergică reumatoidă. Face repetate amigdalite acute. După ultima amigdalită, însoțită de febră, are dureri articulare la nivelul membrului inferior drept, cu apariția unor pete purpurice la același nivel. Examenul fizic normal, cu excepția amigdalelor hipertrofiate și congestionate și a petelor purpurice de pe tegumentele membrului inferior drept. Trombocite 190 000. Timpul de sîngerare 2′. Rumpel Leede negativ.

T. H. 1′30″, t. Q. 14″/14″, t. protr. 30″/30″, t. proacc. 20″/21″, t. proc. 31″/32″, t. p. + p. 29″/30″.

43. R. V., 46 de ani. Purpură vasculară. După o intoxicație alimentară și eforturi de vărsătură, în regiunile subpalpebrale apar pete purpurice. Examenul fizic normal.

T. H. 1′50″, t. Q. 14″/14″, t. protr. 32″/29″, t. proacc. 20″/20″. t. proc. 30″/31″, t. p. + p. 32″/29″, cs. protr. 1′20″.

44. B. I., 25 de ani. Fragilitate vasculară. Deoarece sîngerează ușor după lovituri sau tăieturi, își face probele de coagulare. Examenul fizic normal. Trombocite 180 000. Timp de sîngerare 2′30″. Rumpel Leede pozitiv.

T. H. 1′15″, t. Q. 14″/14″, t. protr. 32″/30″, t. proacc. 21″/20″, t. proc. 33″/31″, t. p. + p. 32″/29″, cs. protr. 45″.

45. S. E., 32 de ani. Reticuloză histio-monocitară cronică. În 1954 observă o erupție purpurică pe membrele inferioare. La controlul medical se găsește o splenomegalie. Deoarece apare alterarea stării generale și scădere în greutate, se internează în Clinica I medicală. Examenul fizic: paloare moderată, erupții purpurice, ganglioni latero-cervicali și axilari de mărimea unor alune, ficatul depășește rebordul costal cu un lat de palmă, renitent, sensibil. Splina ajunge pînă la ombilic, avînd un diametru longitudinal de 29 mm. Hemograma: hematii 3 600 000, trombocite 80 000, leucocite 2 400, cu o formulă leucocitară normală. Măduva sternală hipoplazică, cu proliferare reticulară. Puncția splenică: reacție plasmocitară și reticulară. Biopsia de ganglion arată o proliferare reticulară intensă.

Takata +, Gross 0,80 — 1,80, timol 45 u.

T. H. 1′20″, t. Q. 16″/16″, t. protr. 30″/28″, t. proacc. 30″/30″, t. proc. 37″/36″, t. p. + p. 34″/36″, cs. protr. 2′50″.

BIBLIOGRAFIE

1. ABEZGAUZ A. M. — Cîteva date noi despre coagularea sîngelui şi o nouă modificare a determinării protrombinei. *Bul. Doc. Med.*, 1952, 5.
2. ABEZGAUZ A. M. — O nouă formă de hemofilie produsă prin lipsa protrombinazei. *Pediatria*, 1953, 6.
3. ABEZGAUZ A. M — Un caz de apariţie a unei diateze hemoragice prin insuficienţa protrombinazei. *Klin. Med.*, 1952, 10.
4. ABEZGAUZ A. M. — Importanţa determinării protrombinei. *Pediatria*, 1950, 4.
5. AGGELER P. M. şi colaboratorii — Purificarea factorului tromboplastinic plasmatic B. *Rev. Hemat.*, 1954, 9, 3 bis.
6. ALAGILLE D., HARTMAN L., FAUVERT R. — Studiul analitic al timpului Quick în insuficienţa hepatică, *Sem. Hôp.*, 1953, 66.
7. ALAGILLE D. — Complexul protrombinic în explorarea funcţională a celulei hepatice. *Rev. Intern. d'Hepat.* 1954, 1.
8. ALEXANDER B. — Ac-globul.na şi SPCA: doi factori plasmatici ai conversiunii protrombine. *Rev. Hemat.*, 1952, 2.
9. ANDREEV L., BÎKOV K. — Manual de fiziologie, Editura de Stat Bucureşti, 1950.
10. BAGDASAROV A. — Cîteva date clinice şi experimentale asupra rolului reglator al sistemului nervos în hematogeneză. *Rev. Hemat.*, 1954, 3 bis.
11. BAIER V. A. — Contribuţii la problema reglării centrale a hematopoezei, *Klin. Med.*, 1950, 9.
12. BASERGA A. — Factorii trombocitari. *Le Sang*, 1954, 7.
13. BASERGA A., MAYER G. — Testul activităţii tromboplastinogenului. *Pren^a med. argent.*, 1953, 40, redat *Acta Hemat.*, 1954, 12, 1.
14. BAZAROV M. — O metodă pentru determinarea timpului de coagulare al sîngelui. *Sov. Med.*, 1950, 12.
15. BEAUMONT J. L. — Coagularea. *Sem. Hôp.*, 1953, 67.
16. BEAUMONT J. L., LENEGRE J. — Coagularea sîngelui în tromboza arterelor pulmonare şi coronare. *Rev. Hemat.*, 1952, 2.
17. BEAUMONT J. L. şi colaboratorii — Hemofilia B. *Le Sang*, 1953, 6.
18. BEAUMONT J. L., BERNARD J. — Hipoconvertinemia hemoragică congenitală. *Presse Méd.*, 1952, 70.
19. BEAUMONT J. L. şi colaboratorii — Indicaţiile şi rezultatele tratamentului cu anticoagulante în angina pectorală severă. *Sem. Hôp.*, 22. VI. 1952.
20. BENNIKE T., MÜLLERTZ S. — Diateză hemoragică asociată cu fibrinopenie, *Acta Hemat.*, 1952, 8, 3.
21. BERNARD J. — M ladies du sang et des organes hématopoïétiques. Flamarion, Paris, 1948.

22. BERNARD J. şi colaboratorii — Studiul funcţiei tromboplastice a trombocitelor. *Rev. Hem.*, 1953, 1.
23. BEST H. C. şi TAYLOR N. B. — Physiological basis of medical practice. Tindall şi Cox, Baltimore, 1950.
24. BIGGS R. şi colaboratorii — Acţiunea substanţelor tromboplastinice. *J. Physiol.* 1953, 122, redat *Acta Hemat.*, 1954, 12, 5.
25. BÎKOV K. M. — Scoarţa cerebrală şi organele interne. Editura de Stat, Bucureşti, 1949.
26. BJERKELUNG CHR. J. — Metoda de administarare a dicumarolului. Lancet, 1953, 7 februarie.
27. BLOCK W. J. şi colaboratorii — Efectul dozelor mici de heparină în creşterea clarificării plasmei. *Proc. of. staff meeting, Mayo Clinic*, 1951, 26, 13.
28. BOCKUS H. — Gastroenterology, vol. III, Saunders, Philadelphia, 1949.
29. BOLŞEV I. N., KINIUHOV S. G. — Contribuţii la metoda de determinare a protombinei în sînge. *Klin. Med.*, 1955, 1.
30. BRAUNER R. şi colaboratorii — Probleme de diagnostic şi patogenie ridicate de un sindrom hemofilic. Studii şi cercetări hematologice vol. II, Editura de Stat, Bucureşti, 1954.
31. BRAUNER R., MICHEL J. — Tratamentul sindromelor hemoragice. *Viaţa medicală*, 1954, 5.
32. BRUCKNER O., SUCKMANSKI M. — Valoarea diagnostică a probelor de precipitare a proteinelor plasmei. *Viaţa medicală*, 1955, 2.
33. BURNŞTEIN J. — Cercetări asupra acţiunii anticoagulante a heparinei. *Rev. Hemat.* 1953, 1.
34. CASTEX, PAVLOVSKY — Hemofilia. *Le Sang*, 1953, 7.
35. CAZAL P., IZARN P. — Relaţii între protrombinemie şi alteraţiile histologice hepatice studiate prin puncţia bioptică. *Sem. Hôp.* 1949, 94.
36. CERNIGOVSKI V., IAROŞEVSKI A. I. — Influenţa stării funcţionale a scoarţei asupra tensiunii arteriale şi compoziţiei sîngelui. *J. Vîsşei Nervn. Diateln.*, 1952, 1.
37. CHALNOT P. şi colaboratorii — Afibrinemia mortală în cursul unei intervenţii endotoracice. *Rev. Hem.*, 1952, 1.
38. CHEVALLIER I., FIEHRER A., DESMONTS TH. — Despre concepţia actuală a hemofiliei. *Presse Med.*, 1954, 74.
39. CHEVALLIER I., FIEHRER A. — Factorii plasmatici ai coagulării sîngelui. *Presse Méd.*, 1954, 36.
40. CHEVALLIER I., FIEHRER A., TADZER J. — Metoda diluţiilor pentru studiul coagulării sîngelui. *Le Sang*, 1951, 7.
41. CHIOSA L., NEUMAN M. — Vitamine şi antivitamine. Editura medicală, Bucureşti, 1955.
42. CONCEALOVSKI H. M. — Un caz de diateză hemoragică. *Klin. Med.* 1952, 12.
43. CRAMER R. şi colaboratorii — Hemofilia B. *Acta Hemat.*, 1953, 10, 2.
44. CREVELD VAN S. — Patologia funcţională a trombocitelor. *Acta Hemat.*, 1954, 12, 4.
45. CROIZAT P., BLANC R. — Variaţii comparative ale fibrinemiei, protrombinei şi consumaţiei protrombinei într-un număr de cazuri patologice, cu sau fără hemoragii. *Le Sang*, 1952, 1.
46. DELLA SANTA, KAULLA V. — Proba hipoprotrombinemiei provocate la hepatici. *Le Sang*, 1951, 1.
47. DEUTSCH E. — Diferenţierea unor factori trombocitari cu acţiune asupra coagulării sîngelui. *Rev. Hem.*, 1954, 3 bis.
48. DEUTSCH E., FRISCHAUF H. — Cercetări asupra mecanismului reacţiei de distrugere a trombinei Legenhager. *Schw. Med. W.*, 1954, 29.

49. DIMITRIU C. C. — Elemente de semeiologie și patologie medicală. Editura I.M.F., București, 1954.
50. DJAVANIAN N. S. — Contribuții la efectul hemostatic al excitației dureroase și al adrenalinei. *Arhiv. Pat.*, 1954, 1.
51. DOUGLAS A. S., BIGGS R. — Consumarea unor componente ale coagulării fiziologice. *Glasg. med. J.*, 1953, 34, redat *Acta Hemat.*, 1954, 12, 1.
52. DUCKERT F., FLÜCKIGER P., KOLLER F. — Rolul factorului X în formarea tromboplastinei sanguine. *Rev. Hem.* 1954, 3 bis.
53. DUCKERT și colaboratorii — Modificarea testului formării tromboplastinei, *Acta Hemat.*, 1954, 12, 2.
54. DULCE M., ATANASIU A. — Splina — fiziopatologie și clinică, Editura de Stat, București, 1954.
55. ESKENASY AL. — Reglarea neurovegetativă a hematopoezei. *Rev. Științ. medic.*, 1948, 1—2.
56. FABRE A., BOUGARIS A. — Supravegherea terapiei cu anticoagulante. *Presse Méd.*, 1952, 23.
57. FAVRE-GILLY — Condițiile transformării protrombinei în ser după coagularea sîngelui. *Rev. Hemat.*, 1949, 3.
58. FAVRE-GILLY — Fibrinoliza și diatezele hemoragice fibrinolitice. *J. Med. Lyon*, 1952, 28.
59. FAVRE-GILLY și colaboratorii — O tulburare neașteptată a coagulării în boala albastră: hipoprotrombinemia. *Le Sang.*, 1951, 4.
60. FEDOROVA G. A. — Importanța probei Quick pentru determinarea funcției ficatului în cursul afecțiunilor hepatice și renale. *Klin. Med.*, 1948, 11.
61. FELDMAN M. G. — Nivelul protrombinei din plasma sanguină în dizenteria acută la copii. *Pediatria*, 1954, nr. 2.
62. FLEISCHHACKER A. — Klinische Hämatologie, Maudrich, Wien, 1950.
63. GILBRIN E., LEROUX M., FRIGOT P. — Protrombina și ficatul. *Rev. Intern. Hepat.*, 1951, 3.
64. GLEY E. — Traité élémentaire de physiologie. Baillière, Paris, 1942.
65. GOUDEMAND J. — Accidentele sanguine provocate de antibiotice. *Le Sang*, 1953, 6.
66. GOUTTAS A. și colaboratorii — 2 cazuri de trombopatii tip Willebrand Jurgens. *Le Sang*, 1952, 4.
67. GROSSET A. — Ereditatea în bolile de sînge. *Presse Méd.*, 1955, 3.
68. HEEIMEYER L. — Blut und Blutkrankheiten, Springer, Berlin 1951.
69. HOUGIE C., FEARNLEY M. — Natura și acțiunea anticoagulanților circulanți. *Acta Hemat.*, 1954, 12, 1.
70. IAGNOV S., COSMULESCU I., SARAGEA M., VLAD A. — Valoarea hepato-clinică a testelor de disproteinemie. Editura Acad. R. P. R., București, 1950.
71. IAGNOV S. și colaboratorii — Valoarea testului bilirubinei pentru explorarea funcțională a ficatului, Editura Acad. R. P. R., București, 1953.
72. IAGNOV S., COSMULESCU I., SARAGEA A., MICU M. — Acțiunea anticoagulantă a licoidului și heparinei. Probe funcționale ale ficatului. *Bul. St. al Academiei R. P. R.*, Seria B, tom. I, 1948.
73. ILIESCU C., GOLDENBERG V. — Tratamentul infarctului miocardic. *Viața medicală*, 1954, 5.
74. JACQUES L. B., MILLAR G. J. — Metabolismul vitaminelor K. *Schw. Med. W.*, 1954, 29.
75. JACQUES L. B. — Heparina în medicină. *Rev. Hemat.*, 1952, 1.
76. JOHNSON A., SEEGERS W. — Studii asupra defectului plasmatic în hemofilie. *Rev. Hemat.*, 1954, 3 bis.

77. JURGENS R. — Acţiunea vitaminei K_1 asupra hipoprotrombinemiei dicumarolice la iepuri cu leziuni hepatice şi la pisici cu hepatectomie. *Acta Hemat.*, 1952, 7, 3.
78. JURGENS R. — Comportarea factorilor antitrombinici în afecţiunile ficatului. *Deutsche Arhiv. Klin. Med.* 1953, 1.
79. KOLLER F., LOELIGER A., DUCKERT F. — Factorul VII. *Rev. Hemat.*, 1952, 2.
80. KOLLER F. — Teoria modernă a coagulării privită din punct de vedere clinic. *Schw. Med. W.*, 1954, 29.
81. KOLLER F., LOELIGER A. — Un nou factor de coagulare — factorul VII — şi importanţa sa clinică. *Deutsche Med. Wochsch.*, 1952, 77, 17.
82. LARRIEU M. J. — Sindrome hemoragice nou-identificate. *Rev. Hemat.*, 1953, 3.
83. LASCH H. G., ROKA L. — Asupra mecanismului de formare al protrombinei şi factorului VII. *Klin. Wochsch.*, 1954, 32, 19.
84. LEIBA H. — Date noi în mecanismul şi fiziopatologia coagulării. Probleme de hematologie şi transfuzie, Edit. de Stat, Bucureşti, 1953.
85. LEROUX M. — Biologia şi explorarea hemostazei şi a coagulării. *Ann. Biol. Clin.*, 1953, 7.
86. LENEGRE J., BEAUMONT L. J. — Tratamentul cu anticoagulante al infarctului miocardic şi al anginei pectorale rebele. *Presse. Méd.*, 18. X. 1952.
87. LEVY-SOLAL, ROOST W. — Antitrombina şi testul lui Lenggenhager. *Rev. Hemat.*, 1952, 2.
88. LEWIS H., FERGUSSON J. — Activarea profibrinolizinei. *Rev. Hemat.*, 1952, 1.
89. LOELIGER A., KOLLER F. — Comportamentul factorului VII şi a protrombinei în sarcină şi la nou-născuţi. *Acta Hemat.*, 1952, 7, 3.
90. LUPU N. G., PETRESCU M. — Hematologie clinică, Ed. Marvan, Bucureşti, 1935.
91. MANN F., HURN M. — Cotromboplastina, un factor probabil al coagulării sîngelui. *Am. J. Physiol.*, 1951, 1.
92. MANN F., SHONYO E. — Efectul hepatectomiei asupra coagulării sîngelui. *Am. J. Physiol.*, 1951, 1.
93. MARCOVICI M., SELINGER A. — Fiziopatologia protrombinei. *Spitalul*, 1948, 6.
94. MARCU C. — Medicamentele în terapeutică. Editura de Stat, Bucureşti, 1948.
95. MARKOSIAN A. A. — Despre modificări reflex-condiţionate ale coagulării. *J. Vîsşei, Nervn. Diateln.*, 1953, 6.
96. MIASNIKOV A. L. — Propedeutică medicală, Ed. de Stat, Bucureşti, 1953.
97. MIHĂILESCU V. — Proteinele plasmatice, Ed. Acad. R. P. R., Bucureşti, 1953.
98. MILOSLAVSKAIA A. M. — Hipoprotrombinemiile şi vitamina K în bolile interne. *Klin. Med.*, 1949, 8.
99. NEUMAN M., ZAMFIRESCU I. — Tratamentul flebitelor tifice cu dicumarol. *Viaţa medicală*, 1954, 3.
100. NEUMAN M. — Achiziţii recente în hematologie. *Viaţa medicală*, 1955, 8.
101. NICOLA P. — Factorii tromboplastinici ai trombocitelor. *Rev. Hemat.*, 1954, 3 bis.
102. NICOLA P. — Observaţii asupra indicaţiilor şi contraindicaţiilor terapiei anticoagulante stabilite pe baza datelor de fiziologie a coagulării. *Schw. Med. W.*, 1954, 29.
103. NICOLAU I. — Probleme actuale de hematologie la copii. *Pediatria*, 1955,1.



104. NICOLAU C. T., LEIBA H. — Substanțele anticoagulante. *Viața medicală*, 1955, 7.
105. NOLF P., ADANT M. — Intervenția ficatului în fenomenele de coagulare a sîngelui. *Le Sang*, 1951, 4.
106. OWREN P. — Proconvertina. *Rev. Hemat.*, 1952, 2.
107. OWREN P. — Biochimia tromboplastinei. *Le Sang*, 1954, 7.
108. OWREN P. — Terapia de lungă durată cu anticoagulante în afecțiunile coronariene. *Schw. Med. W.*, 1954, 29.
109. OWREN P. — Complexul activator al protrombinei și importanța lui clinică. *Rev. Hemat*, 1951, 6.
110. PALLADE N., HERȚEANU H. — Diagnosticul sindromelor hemoragipare. Studii și cercetări hematologice vol. II, Ed. de Stat, București, 1954.
111. PALLADE N. — Tehnica tratamentului cu anticoagulante. *Viața medicală*, 1954, nr. 5.
112. PALLADE N., HERȚEANU H. — Izotopii radioactivi și substanțele radiomimetice în tratamentul reticulopatiilor neoplazice. *Viața medicală*, 1955, 4.
113. PĂUN R. — Explorarea funcțională a ficatului. Manualul de medicină internă vol. III, Buc., 1956.
114. PECURARIU O. și colaboratorii — Aspecte clinice ale hepatitei virotice. *Viața medicală*, 1955, 2.
115. PETRESCU M., OLARU C. — Sindromele hemoragice. Probleme de hematologie și transfuzii. Ed. de Stat, București, 1953.
116. PETRESCU M., SUȚEANU A. — Vitaminele în hematologie, în Vitamine și Antivitamine, Ed. Medicală, București, 1955.
117. PERELSTEIN M. I. — Protrombinemia în unele boli infecțioase la copii. Obst. i ghinek., 1950, 1.
118. POPPER M., LORIAN V., KAUFMAN S. — Cercetări asupra disproteinemiei în tuberculoză. *Medicina Internă*, 1955, 1.
119. QUICK A., COLLENTINO G. — Rolul vitaminei K în sinteza protrombinei. *Am. J. Physiol.*, 1951, 3.
120. QUICK A. — Reacția de lanț în coagulare. *Le Sang*, 1954, 7.
121. QUICK A. — Legătura coagulării sîngelui cu tromboza intravasculară. *Schw. Med. W.*, 1954, 29.
122. QUICK A. și colaboratorii — Clasificarea hipoprotrombinemiilor, *J. Clin. Path.* 1953, 29, redat *Acta Hemat.*, 1954, 12, 1.
123. QUICK A. — Starea actuală a cunoștințelor noastre asupra protrombinemiei. *Le Sang*, 1946, 5.
124. REINDE W. — Coagularea, *Zts. F. Art. Vorbild*, 1953, 18.
125. ROMAN L.— Concepții asupra coagulării sîngelui. *Viața medicală*, 1955, 9.
126. ROMAN L. — Timpul de proconvertină, metodă de diagnostic și prognostic în hepatita epidemică. Comunicare la Soc. științelor medicale, 28. VI. 1955.
127. ROVATTI B. — Indicele de adezivitate și aglutinograma trombocitelor, noi probe pentru studiul afecțiunilor hemoragipare și trombotice. *Le Sang*, 1951, 6.
128. SCHMIDT — Blutgerinnung in Theorie und Praxis. Mandrich Wien, 1951.
129. SCHULTZE H. E., SCHWICK G. — Diagnosticul tulburărilor de coagulare. *Lab. Blätter*, 2. X. 1953.
130. SEEGERS W. — Considerații terapeutice asupra mecanismului coagulării sîngelui în hemofilie. *Schw. Med. W.*, 1954, 29.
131. SOULIER J. P., LARRIEU M. J. — Studiu analitic al timpului Quick alungit. Dozări ale protrombinei, proconvertinei și proaccelerinei. *Le Sang*, 1952, 7.

132. SOULIER J. P. — Testul toleranţei la heparină *in vitro*. *Ann. Biol. clin.*, 1952, 1.
133. SOULIER J. P. — Consumarea protrombinei în timpul coagulării sîngelui venos şi capilar. *Rev. Hemat.*, 1948, 3.
134. SOULIER J. P., LARRIEU M. J. — Sindromul Willebrand-Jurgens şi trombopatiile. *Rev. Hemat.*, 1954, 1.
135. SOULIER J. P., LARRIEU M. J. — O nouă metodă de diagnostic a hemofiliei: dozarea factorilor antihemofilici A şi B. *Le Sang*, 1953, 3.
136. SOULIER J. P., SOULLARD J. — Hipoprotrombinemii secundare tratamentului cu dicumarol. *Le Sang*, 1952, 8.
137. SOULIER J. P., BOLLOCH — Testul toleranţei la heparină *in vitro* în controlul tratamentului cu dicumarol. *Presse Méd.*, 30. IX. 1950.
138. STEFANINI M. — Factorul labil în patologie. *Lancet*, 1951, 60.
139. STEFANINI M., CAMPBELL W. — Studii asupra trombocitelor, *Rev. Hemat.*, 1954, 3 bis.
140. STEFANINI M. — Formarea autocatalitică a trombinei în cursul coagulării sîngelui. *Acta Med. Scand.*, 1951, 140, 2.
141. STEFANINI M. — Mecanismele de bază ale hemostazei. *Bull. N. york Acad. Med.*, 1955, 30, 4.
142. STOICHIŢĂ M. — Contribuţii la studiul retracţiei, comunicare Academia R. P. R., 1955.
143. STOICHIŢĂ M. — Metodele de investigaţii ale procesului coagulării şi utilitatea lor practică, *Med. internă*, 1956, 1.
144. TAREEV E. M. — Caracterizarea clinică a insuficienţei hepatice. *Sov. Med.*, 1948, 7.
145. TOBKALLO G. J. — Rolul SNC în creşterea coagulabilităţii sîngelui. *Fiz. Jurn.*, 1952, 5.
146. TOOHEY C. — Utilizarea clinică a fenilindanedionei ca anticoagulant. *Brit. Med. J.*, 21. III. 1953.
147. TOOHEY C. — Antagonismul anticoagulantelor dicumarol, tromexan şi fenilindanedione cu vitamina K. *Brit. Med. J.*, 27. IX. 1952.
148. TSEVRENIS N., KARALI M. — Acţiunea antibioticelor şi a cortizonului asupra coagulării sîngelui. *Rev. Hemat.*, 1953, 8.
149. TUDORANU GH. — Actualităţi asupra fiziopatologiei coagulării sîngelui. *Med. int.*, 1955, 2.
150. TZANCK, SOULIER, BLATRIX — Două noi observaţii de sindrome hemoragice în prezenţa unui anticoagulant circulant. *Rev. Hemat.*, 1949, 3.
151. VRIES A., SHAFRIR E. — Metodă de evaluare a activităţii tromboplastinice a plasmei. *Rev. Hemat.*, 1952, 4.
152. WARNER R. D., BRINKHOUS K. M., SMITH H. P. — Un studiu cantitativ asupra coagulării sîngelui; fluctuaţiile protrombinei în condiţii experimentale. *A. J. Physiol.*, 1936.
153. WITTE S., DIRNBERGER — Cercetări clinice asupra factorilor coagulării protrombină, factorul V şi factorul VII în afecţiunile hepatice şi influenţarea lor prin vitamina K. *Klin. Wochsch.*, 1. IX. 1953.
154. WITTE S. — Determinarea diferenţiată a trombininhibitorului şi a antitrombinei, *Schw. Med. W.*, 1954, 29.
155. WINTROBE M. — Clinical hematology, ediţia a III-a *Lea & Febiger Philadelphia*, 1952.



TABLA DE MATERII

T. 2588

Redactor de carte: Dr. Popa Florin
Tehnoredactor: Cruparu Ilie
Corector: Orăscu E.

Dat la cules: 30.08.1956. Bun de tipar: 9.11.1956. Ft.: 61 × 86/16. Hîrtia: cărți școlare 65 gr./m.p. Tiraj: 2000 + 100. Coli editoriale: 9,35. Coli tipar: 8,5. A.: 02277/1956. Pentru bibliotecile mari indicele de clasificare: 616.36-002. Pentru bibliotecile mici: 61.

Tiparul executat la Intreprinderea poligrafică nr. 3, b-dul 6 Martie nr. 29 — București R.P.R.

Scanned with OKEN Scanner

ERATA

Pagina :	Rîndul :	In loc de :	Se va citi :	Această greşeală s-a făsut din vina :
27	19 de jos	ionilor determină	ionilor de calciu determină	Editurii
78	4 de sus	t. proc.	t. protr.	„

Coagularea şi investigaţia funcţiei hepatice